UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

No 131

ANNEE : 1975 n° :

T H E S E

pour

le D O C T O R A T en M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

Catherine LORIETTE
(épouse PILLIER)

née le : 18 Février 1950

à : LUCQUY (Ardennes)

présentée et soutenue publiquement le :

RELATIONS ENTRE SYSTEME HL A ET POLLINOSES

Président : Monsieur J. DAUSSET, Professeur

UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

ANNEE : 1975 n° :

T H E S E

pour

le D O C T O R A T en M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

Catherine LORIETTE
(épouse PILLIER)

née le : 18 Février 1950

à : LUCQUY (Ardennes)

présentée et soutenue publiquement le :

RELATIONS ENTRE SYSTEME HL A ET POLLINOSES

Président : Monsieur J. DAUSSET, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Doyens Honoraires : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER
Professeurs Honoraires : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

Professeurs

rmatologie

DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées
DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
CIVATTE	Prof. Agrégé
PUISSANT	Prof. Agrégé
BELAICH	Prof. Agrégé

matologie

de SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
KAHN	Prof. Agrégé
DRYLL	Prof. Agrégé

stro-Entérologie

J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-entérologie
P. PERRIER	Prof. Agrégé
C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

docrinologie

CANIVET	Professeur
CATHELINEAU	Prof. Agrégé

decine

KUNTZ	Prof. Agrégé
ROUFFY	Prof. Agrégé

irurgie

PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

hopédie-Traumatologie-Chirurgie astique

BANZET	Prof. Agrégé
WITWOET	Prof. Agrégé
DUFOURMENTEL	Professeur

xo-Chirurgie

HOUDART	Professeur
COPHIGNON	Prof. Agrégé
PEPIN	Prof. sans chaire

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immuno-hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé
J. HORS	Prof. Agrégé
G. FLANDRIN	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de clinique cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de clinique thérapeutique
J.M. SEGRESTA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine légale et toxicologie
M.I. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Doyens Honoraires : Professeurs J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER
Professeurs Honoraires : M. AUBRY, C. LAGUNAY, R. WORMS

Doyen : Professeur Cl. FOURNIER

Professeurs

	Pédiatrie		Hématologie
BOS	Prof. de Clinique	J. BERNARD	Prof. de Clinique d
	des maladies cutanées		maladies du sang
PERRAT	Prof. de Dermatologie	J. DAUSSET	Prof. d'Immuno-
TATTE	Prof. Agrégé		hématologie
ISSANT	Prof. Agrégé	M. HOIRON	Professeur
AICH	Prof. Agrégé	M. SEELIGMANN	Professeur
		Y. NAZEAN	Prof. sans chaire
	Urologie	J. CAEN	Prof. Agrégé
SEES	Prof. de Clinique	J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
	Rhumatologique	G. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
CREMADET	Prof. Agrégé	G. SCHAISON	Prof. Agrégé
N	Prof. Agrégé	J. NORE	Prof. Agrégé
IL	Prof. Agrégé	G. FLANDRIN	Prof. Agrégé
	Gastro-Entérologie		Cardiologie
BERNIER	Prof. de Clinique	Y. BOUVRAIN	Prof. de clinique
	Gastro-entérologie		cardiologique
HENRIET	Prof. Agrégé	J.J. WELTI	Prof. sans chaire
ANNOUD	Prof. Agrégé	H. SLAMA-CHALOUN	Prof. Agrégé
		G. MOTTE	Prof. Agrégé
	Urologie		
LEVET	Professeur		Thérapeutique
UBELINEAU	Prof. Agrégé	M. LAMOTTE	Prof. de clinique
			thérapeutique
de			
TA	Prof. Agrégé	J.M. ENGRESTA	Prof. Agrégé
UFFY	Prof. Agrégé		
			Toxicologie
gie		M. CAULTIER	Prof. de Clinique
ROTIN	Prof. de Pathologie		Toxicologique
	Chirurgicale	P. DERVAIS	Prof. Agrégé
TESSEULLE	Prof. Agrégé		
die-Traumatologie-Chirurgie			Médecine légale
que		S. TOUPENIER	Prof. de Médecine
LET	Prof. Agrégé		légale et Toxicolog
NOET	Prof. Agrégé	M.I. BETHENIOU	Prof. Agrégé
OURNEMENTEL	Professeur		
			Pathologie Expérimentale
Chirurgie		J.P. MENKLEN	Prof. de Pathologie
UART	Professeur		expérimentale
RIGNON	Prof. Agrégé	F. COTTENOT	Prof. sans chaire
IN	Prof. sans chaire		

arasitologie
. LARIVIERE — Professeur

natomie Pathologique
. CHELLOUL — Prof. Agrégé
. ROUJEAU — Professeur

actériologie
. PEROL — Prof. Agrégé

sychiatrie Adulte
. GORCEIX — Prof. Agrégé

sychiatrie Infantile
. DUGAS — Prof. Agrégé

édiatrie
. LESTRADET — Prof. sans chaire
. LABRUNE — Prof. Agrégé

ynécologie-Obstétrique
. MORIN — Professeur
. ENGELMANN . — Prof. Agrégé

ologie
CHATELAIN — Prof. Agrégé

to-Rhino-laryngologie
. PIALOUX — Prof. de clinique d'Oto-rhino-laryngologie
FREYSS — Prof. Agrégé

neumo-Phtsiologie
. ISRAEL — Prof. Agrégé

istologie
LAVEDAN — Prof. sans chaire
. MALLET — Prof. Agrégé
. BOUTON — Chargé de cours

Anesthésiologie
J. F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie
M. LAVAL-JEANTET — Professeur
R. DJINDJAN — Professeur Associé

Pharmacologie
P. LECHAT — Professeur

Biophysique
A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT — Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie
A. TRILLAC — Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD — Prof. Sans chaire
H. MAMO — Prof. Agrégé

Biochimie
M. BOURRILLON — Professeur
P. TROLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de cours

Anatomie
J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Psychologie
L. MOOR — Chargé de cours

EDECINS-CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERBAULT André - LABAYLE Jean-André - AYE Christian - LAUFER Jack - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD-DUPUY de SAINT-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDAUX Maurice - BENAD-BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Madame CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANGE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR - GOUDAL - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - [illegible]SON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY Pierre - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Madame MAY-VERE - MAZZA R. - NIKOL François - NEHNIL Jacques - PARIENTE Philippe - PASQUIER P. - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACHENE Yves - RENE Louis - Madame RENE Odile - RONCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW-SUCHET - VERGON M. - VIGUIE Roger - PARIENTE Maurice - Madame XIMENES Geneviève.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0043

A mes parents, ma soeur, mon frère

A mon mari

en témoignage de mon attachement.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur J. DAUSSET

qui m'a accueillie dans son service et
qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

en témoignage de mon respect.

A Madame le Docteur A. MARCELLI

pour son amitié et son soutien

qu'elle soit assurée de ma
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. GERVAIS

pour sa compétence et son aide.

qu'il en soit remercié.

A Madame I. TREICH (INSERM de l'hôpital Fernand Widal)

pour sa précieuse collaboration concernant le dosage des Immunoglobulines E.

Merci.

A Mesdames les docteurs A. GERVAIS, A. BAFFET
A Monsieur le Docteur D. VIGNAUD (de la Fondation A. de Rothschild)

A Madame le Docteur M. RAFFARD
et Monsieur le Docteur E. HENOCQ (de l'Institut Pasteur)

A Madame le Docteur D. BERMAN
et Monsieur le Professeur Agrégé G. de MONTIS (de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul)

pour leur active participation au recrutement des familles étudiées.

Merci.

PLAN

Introduction

1°)- Le système HL A

A- Historique du système HL A

B- Conception actuelle du système HL A

I - Gènes SD

II - Gènes LD

III - Analogies du système H2 avec le système HL A

IV - Association H2 et maladies

V - Association HL-A et maladies

2°)- Les immunoglobulines E

A) Historique

B) Structure des IgE

C) Propriétés

D) Méthodes de dosage et résultats par les techniques du R.I.S.T. et du R.A.S.T.

3°)- L'atopie

A) Définition

B) Les différentes manifestations cliniques de l'atopie

C) Les pollinoses

I - Clinique

II - Biologie

III - Tests cutanés

1- principe

2- réponse

3- interprétation

IV - Pollinoses aux graminées

4°)- Etudes familiales

A) Matériel

B) Groupes tissulaires et technique de groupage

C) Dosage des IgE

D) Résultats

5°) Discussion

Conclusion

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années il est admis que la réponse allergique est transmise selon un mode mendélien autosomique, dominant ou récessif ((WYMAN (1872), COOKE et VANDERVEER (1916), SCHWARTZ (1952), RATNER et SILBERMAN (1953), VAUGHAN et BLACK (1954 SHERMAN (1965), BIAS (1973), BLACK et MARSH (1974)). D'autres auteurs soulignent chez les atopiques, l'hyperperméabilité de la muqueuse nasale (SALVAGGIO et al. 1964 -66-69-71), LESKOVITZ et al. (1972), BUCKLE et al. (1975).

Ces auteurs s'accordent pour penser que le mode de transmission de la réponse allergique est sous le contrôle d'un système multigénique où viendrait interférer l'environnement en démasquant les susceptibilités individuelles.

En admettant que les maladies allergiques sont polygéniques, la découverte récente d'associations entre le complexe HL A et certaines maladies, peut faire supposer que l'un des gènes contrôlant la réponse immune aux allergènes est lié à ce complexe.

1°) - LE SYSTEME HL A

A- HISTORIQUE DU SYSTEME HL A

Après la découverte d'un système d'histocompatibilité chez la souris, dénommé système H_2, un système analogue a été démontré chez l'homme. Initialement nommé système Hu-1 il fut définitivement appelé système HL-A (human leucocyte locus A), au cours de la IIIe Workshop internationale de Turin en 1967.

L'analogie des observations effectuées chez la souris et chez l'homme permet de considérer les antigènes leucocytaires comme des supports de l'histocompatibilité car le rôle de ces antigènes semble majeur dans le rejet des greffes d'organes. Ce rôle a été démontré par les différences significatives observées dans les temps de survie des greffes de peau effectuées entre un donneur défini vis-à-vis du receveur considéré, comme compatible ou incompatible en fonction des antigènes actuellement reconnus comme faisant partie du système HL-A.

Les expériences de MEDAWAR en 1946 chez l'animal ont montré que le temps de survie d'une greffe de peau est lié à un processus immunologique ; les injections intradermiques d'une suspension riche en leucocytes provoquent le rejet accéléré d'une greffe de peau provenant du même donneur.

Des expériences similaires effectuées chez l'homme par RAPAPORT et coll. (45) et par FRIEDMAN et coll. ont permis d'envisager que les antigènes portés par les leucocytes font partie d'un système pluritissulaire et d'histocompatibilité.

AMOS en 1953 a démontré que des greffes de peau effectuées chez la souris entrainant la formation d'anticorps réagissant avec certains antigènes portés par les leucocytes du donneur de greffe.

Ces expériences apportent donc un argument supplémentaire à l'hypothèse précédente.

Chez l'homme, DAUSSET et coll. (10 à 17) VAN ROOD et Coll. (54 à 56) PAYNE et BOLFS (43) ont montré que les transfusions ou les grossesses peuvent entrainer la production d'allo-anticorps réagissant avec les leucocytes, porteurs des antigènes inducteurs du donneur ou de l'enfant. Des immunsérums sont recueillis à partir

du sang de polytransfusés ou de femmes multipares et sont utilisés pour la définition sérologique des "groupes tissulaires", le nombre de ces groupes augmentant en fonction de la multiplicité de ces anticorps et de la détermination des spécificités nouvelles.

Enfin, dès 1966, des résultats expérimentaux indiscutables indiquent que le système H_2 de la souris (équivalent du système HL-A chez l'homme) présente des corrélations avec la susceptibilité à certains virus oncogènes d'une part, et avec la réponse immunologique d'autre part.

Ainsi pour la première fois, des relations étaient établies entre patrimoine génétique et susceptibilité aux maladies.

B- CONCEPTION ACTUELLE DU SYSTEME HL A

Le complexe HL A comporte toute une série de gènes dont l'importance dans la réponse allogénique parait de plus en plus évidente. Situé sur le chromosome 6, ce complexe est lié avec les gènes des enzymes PGM3, ME, IPO-B, le système érythrocytaire chido et avec les gènes codant pour les composants C_2, C_4 du complément et le proactivateur de C_3 (BF).

Le complexe HL A lui-même comprend des gènes gouvernant la présence d'antigènes de membrane qui peuvent être sérologiquement définis (gènes SD = serum defined) et des gènes gouvernant la réaction de culture mixte des lymphocytes (gènes LD = lymphocyte defined).

I - GENES SD

Le système HL A comporte trois loci : les deux premiers loci A et B sont actuellement bien connus, C de découverte plus récente, est encore à l'étude. (Fig. 1)

A et B sont distants de 0,8 unité de recombinaison. Grâce à l'étude d'une unique famille, présentant un recombinant A / C , C a pu être localisé dans l'intervalle A - B

A présente 15 allèles, B en présente 18 (fig. 2). La combinaison de ces différents allèles entraine déjà la possibilité de plus de 40.000 phénotypes différents. Mais la description récente d'un troisième locus C dont 5 allèles sont déjà connus accroit ce nombre d'une façon considérable (plus d'un million de combinaisons possibles). C'est dire l'extrême polymorphisme du système entrainant pour chacun une formule quasiment individuelle.

Par études familiales, on peut déterminer la position des gènes sur les 2 chromosomes et écrire le génotype d'un individu comme par exemple A1,B8,CW1 / A3,B7, CW3. Les deux parties d'un génotype constituent les haplotypes.

Dans la pratique courante on ne tient compte que des allèles des loci A - B dont les haplotypes sont transmis en bloc par les parents. Chaque individu reçoit ainsi un haplotype paternel a ou b (fig.3) et un haplotype maternel c ou d. Ainsi, quatre types d'enfants peuvent être envisagés : ac, ad, bc, ou bd. A l'intérieur d'une fratrie, trois types de relation génétique (génotype) sont possibles : HL-A identique (25%), les 2 haplotypes sont génétiquement semblables ; HL-A semi-identique (50%), un haplotype en commun, et HL-A différent (25%), aucun haplotype en commun, mis à part les cas de recombinants.

Une particularité importante du système HL A réside dans l'association préférentielle de certains antigènes sur un même haplotype. C'est ainsi que dans l'exemple précédent, les antigènes A1 et B8 sont trouvés associés plus fréquemment sur le même chromosome que ne le voudrait le hasard. Il en est de même des antigènes A3 et B7. Ce phénomène, connu sous le nom de déséquilibre de liaison ou déséquilibre gamétique est encore mal expliqué.

De plus, les différents antigènes du système HL A sont mis en évidence par les anticorps dont ils ont induit la formation. Mais leur détermination précise peut être rendue difficile par l'existence de réactions croisées. Les réactions croisées existent pour certains gènes du premier locus :

- entre les gènes A1 A3 et A11 (groupe Da12)
- entre les gènes A2 et A28 (groupe Da2).

et pour certains gènes du second locus :

- entre les gènes B5, BW35, BW15, BW21 (groupe Da6).
- entre les gènes B7, BW40, BW22, A29 (groupe Da9).

Ces réactions croisées sont vraisemblablement dues à l'existence d'un ou de plusieurs facteurs antigéniques communs à différents gènes du même locus.

Chimie du système HL A

Les antigènes du système HL A sont présents sur la majorité des cellules de l'organisme (rein, placenta, rate, ...) et en particulier sur les granulocytes, les lymphocytes, les plaquettes. Leur présence sur les hématies reste controversée, alors qu'elle a été démontrée sur les réticulocytes.

Ces antigènes ont été étudiés chimiquement à partir de cultures de cellules lymphoïdes ou de cellules de la rate. Les molécules antigéniques sont situées sur la membrane cellulaire. Ce sont des glycoprotéines dont le poids moléculaire est d'environ 45.000. L'activité antigénique a été retrouvée dans certaines fractions préparées après action de la papaïne et chromatographie : ce serait une béta.2.microglobuline de PM = 11.000.

Ces molécules antigéniques du système HL A auraient un comportement chimique et physique identique à ceux des molécules antigéniques du système H2 de la souris, ce qui souligne leurs analogies.

II - GENES LD

Le gène majeur gouvernant la transformation lymphoblastique en culture lymphocytaire mixte (MLC) est situé dans la même région chromosomique que le système HL-A, à environ 1 unité de recombinaison de $_B$, en dehors de l'intervalle $_A$ - $_B$ (fig. 1).

Le groupage de ces gènes s'est avéré une tâche difficile tant que n'existaient pas des anticorps spécifiquement dirigés contre ces produits. Ils sont pour le moment définis seulement par des réactions lymphocytaires in vitro. On utilise dans ce but des cellules homozygotes pour ces gènes, comme cellules stimulantes dans une MLC classique. Si la réaction demeure négative, on en conclut que la cellule répondante possédait le même allèle. Jusqu'à présent une dizaine d'allèles ont été décrits par cette méthode.

Ce locus contrôlerait la reconnaissance du non-soi et gouvernerait la réponse allogénique.

III - ANALOGIES DU SYSTEME H2 AVEC LE SYSTEME HL A

Le système H2 de la souris est l'analogue du système HL A.

Le complexe H2 est situé sur le chromosome 17. Il peut être subdivisé en deux loci D et K, ceux-ci gouvernent les antigènes de surface comme chez l'homme. Il a été démontré qu'il existe entre les 2 loci D et K, un locus Ir qui gouverne la réponse immunologique.

Par analogie avec le système H2 de la souris, chez l'homme, on admet l'existence d'hypothétiques gènes Ir qui pourraient être proches du système LD, et localisés sur le chromosome 6. Ils gouverneraient la réponse immune.

IV - ASSOCIATION H2 ET MALADIES

De nombreux résultats expérimentaux ont apporté la preuve que le système H2 de la souris (dont l'équivalent chez l'homme est le système HL A) présente des corrélations avec la susceptibilité à certains virus oncogènes d'une part, et avec la réponse immunologique d'autre part.

GORER , BOYSE (19b) ont remarqué les premiers que quatres lignées de souris susceptibles au virus de GROSS possédaient le même complexe H-2 (H-2K). LILLY(33à35)par des croisements entre lignées susceptibles H-2K (C3H) et résistantes H-2B (C57BL) a confirmé les résultats précédents.

En effet, la résistance aux virus est dominante dans les hybrides F1 (H-2K,/ H-2B). De plus, grâce à l'étude de la deuxième génération F2 et par des croisements effectués avec la génération précédente, la preuve a été apportée que la susceptibilité au virus de GROSS serait liée à H-2K. Le gène responsable a été dénommé RGV1 (Résistance au virus de GROSS). Cependant, des études statistiques ont montré qu'au moins un autre gène (RGV2) non lié au complexe H-2 intervenait probablement. Des études ultérieures ont permis de localiser RGV1 qui pourrait être proche de la région K du complexe H-2.

Enfin, la susceptibilité à d'autres virus leucémogènes (TENANT et FRIEND) a été montrée, faisant intervenir un gène lié au complexe H-2, gène qui a été appelé FV-1.

Un autre mode de corrélation entre complexe H-2 et susceptibilité au virus de BITTNER a été établi. Ce virus responsable des tumeurs mammaires chez la souris, n'est capable d'infecter que les lignées compatibles au locus H-2 avec la lignée dans laquelle le virus s'est développé. Ceci suggère que l'enveloppe du virus contient une partie de la membrane de l'hôte dans laquelle le virus s'est répliqué.

V - ASSOCIATION HL A ET MALADIES

Les résultats expérimentaux obtenus chez la souris ont ouvert de nouvelles perspectives. L'étude chez l'homme d'éventuelles associations entre HL A et certaines maladies et particulièrement les maladies malignes, a été récemment entreprise.

Les premières études effectuées sur la leucémie aigüe en 1967, ont été décevantes. De même, aucune association significative n'a été démontrée pour les autres hémopathies malignes (Hodgkin) et pour certains cancers.

Mais, d'autres maladies, apparemment de faible importance dans la sélection naturelle, sont liées avec certains allèles HL A (du locus B en particulier).

Les maladies concernées sont souvent d'étiologie inconnue, d'évolution subaïgüe avec une composante autoimmune ou allergique, une pénétrance familiale importante.

Ces maladies sont :

- la spondylarthrite ankylosante et le syndrome de Reiter associés à $_{B}$27 (fréquence de l'antigène B27 = 80%).
- certaines maladies autoimmunes,(en particulier la myasthénie, mais aussi l'hépatite chronique autoimmune), l'entéropathie liée au gluten (maladie coeliaque) et la dermatite herpétiforme avec troubles digestifs associées à $_{B8}$.
- la sclérose en plaque et la poliomyélite associées à A3 et $_{B7}$.
- Le psoriasis associé avec B13 et BW17.
- Le diabète insulino résistant associé avec l'antigène $_{B}$W15 (ainsi qu'avec l'antigène $_{B}$8), de même que le lupus erythémateux disséminé.
- alors que dans la maladie de Behcet, l'association est notée avec $_{B5}$.
- Enfin, l'étude de déficits immunitaires a suggéré une élévation de la fréquence de l'antigène A1.

Des études de population et des études familiales ont été entreprises en vue d'établir une éventuelle relation entre le système HL-A et l'allergie, et le contrôle génétique de la réponse immune chez l'homme.

Les études de population entreprises par MARSH et al (36 à 39-41) ont apporté des éléments nouveaux à ce problème des contrôles génétiques de la réponse immune chez l'homme. Ces auteurs ont utilisé des allergènes polliniques purifiés dont les caractéristiques physiques et immunochimiques ont été parfaitement définis. Il s'agit d'extraits de pollen de l'ivraie (lolium perenne), groupe I, II, III, IV ; de la fléole des prés (phleum pratense) AgB, et de l'ambrosie (ambrosia eliator) AgE, Ra3 et Ra5.

Au cours des années 1973-74 et 75, ces mêmes auteurs ont étudié un groupe de sujets non apparentés avec des tests in vitro de libération d'histamine leucocytaire, et des tests cutanés effectués avec des doses très faibles d'allergènes purifiés en particulier avec le groupe I, allergène majeur de raygrass et avec AgE, celui d'ambrosia elatior dont a été extrait à l'état pur récemment Ra5 par LAPKOFF et GOODFRIEND (I9-29)(1974).

MARSH a pensé à la suite de ces expériences que chaque individu pourrait posséder une faculté diversifiée et personnelle de réponse cutanée aux différents allergènes étudiés. Par ailleurs, ces auteurs ont montré une association significative entre l'hyper-réponse cutanée à l'allergène Ra5 et les antigènes du groupe de réactions croisées $HL\text{-}A7^{(B7)}$ chez certains sujets sensibles au ragweed. Chez les autres sujets de ce groupe sensibles à Ra5, une association existait entre l'hyper-réponse cutanée à Ra5 et le groupe de réactions croisées $HL\text{-}A5^{(B5)}$. Ainsi, a été posée, l'hypothèse d'une liaison des antigènes du groupe de réactions croisées $HL\text{-}A7^{(B7)}$ avec les gènes Ir contrôlant la reconnaissance du déterminant principal du support de la molécule Ra5, tandis que les gènes Ir associés au groupe de réactions croisées $HL\text{-}A5^{(B5)}$ pourraient contrôler la reconnaissance du déterminant secondaire de ce support.

D'autres associations significatives ont été rapportées par MARSH et al. (1974-1975) : l'association de l'antigène HL-A8 et du groupe de réactions croisées $HL\text{-}A8^{(B8)}$ avec l'hyper-réponse cutanée aux allergènes du groupe I, extrait de l'ivraie, une association avec $HL\text{-}A2^{(A2)}$, $HL\text{-}A12^{(B12)}$ de la sensibilité à l'allergène Ra3.

Une toute autre approche du problème a été envisagée par SEIGNALET et al(51)(1974). Etudiant un groupe de 71 individus non apparentés ayant en commun un titre élevé d'IgE sériques, ces auteurs n'ont pas montré de relation évidente entre le système HL-A et une hyperproduction d'IgE.

En ce qui concerne les études familiales, elles ont été surtout appliquées aux pollinoses (en particulier au rhume des foins dû à l'ambrosie ou "ragweed"), qui constituent un groupe de malades relativement homogène. Cependant, l'ensemble des faits observés apporte de nouveaux arguments en faveur d'un contrôle génétique complexe de la réponse allergique spécifique et de la réponse immune en général. Ce contrôle génétique s'effectuerait à plusieurs niveaux, l'intervention de gènes Ir, liés au système HL-A, n'est pas exclue dans l'état actuel de nos connaissances.

LEVINE et al(31)(1972) ont étudié quatorze familles allergiques. Sept familles parmi les quatorze sélectionnées, ont été particulièrement examinées. Dans ces 7 familles, 77% des sujets présentant les signes cliniques de rhume des foins (groupe A, comportant 26 sujets incluant le propositus et tous les sujets apparentés au propositus, et possédant un haplotype en commun avec le propositus) ont une réactivité cutanée intense à l'antigène E Parmi les sujets ne présentant aucun signe clinique de rhume des foins (groupe B comportant 31 sujets), seulement 9% des sujets possédant l'autre haplotype du propositus et 15% n'ayant aucun des haplotypes du propositus, ont une réactivité cutanée positive mais faible vis-à-vis de l'antigène E.

Dans une famille, comportant trois générations, six sujets allergiques possédant l'haplotype $HL\text{-}A1^{(A1)}$, $HL\text{-}A8^{(B8)}$, quatre sujets ont une hyper-réponse cutanée à l'antigène E, les deux autres sujets n'ayant aucune réactivité cutanée vis-à-vis de l'antigène E présentent par contre dans leur sérum des traces d'anticorps IgG

spécifique de la fraction D, extraite du ragweed (fraction contenant 19% d'AgE).

Ainsi, LEVINE et al. (1972) ont voulu montrer, grâce à l'analyse des groupes tissulaires et des tests cutanés aux allergènes du ragweed (AgE) effectués chez certains membres de ces familles, l'association des signes cliniques du rhume des foins, d'une part avec une réponse cutanée intense à l'antigène E et, d'autre part avec un haplotype HL A particulier, différent d'une famille à l'autre. Ces auteurs concluent qu'un seul gène pourrait contrôler d'une part, la réponse immune à l'antigène E, et d'autre part, la réponse IgG à ce même antigène.

Plus récemment, BLUMENTHAL et al(6)(1974) ont sélectionné une famille de 57 membres comportant trois générations et 13 sujets présentant des symptômes d'asthme ou de rhinite à la saison des pollens. Ces auteurs ont constaté que les sujets transmettant la maladie possèdent l'haplotype $HL\text{-}A2^{(A2)}$, $HL\text{-}A12^{(B12)}$. Les sujets non allergiques, possédant cet haplotype, sont considérés par BLUMENTHAL et al. comme des recombinants "possibles" entre HL-A et un hypothétique gène de susceptibilité dénommé IrE capable de transmettre l'hypersensibilité cutanée à l'antigène E (figure 4). (ces sujets ont donc perdu le gène IrE).

Contrairement aux conclusions apportées par ces deux équipes, MARSH, BIAS et al. (MARSH et al. 1972 ; BIAS et al(4)1973; MARSH 1974 ; MARSH et al. 1974) ont étudié 25 familles et n'ont pas démontré de liaison génétique entre un haplotype familial HL A et une réponse spécifique IgE et/ou IgG aux allergènes du ragweed AgE, Ra3 et Ra5 et aux extraits du raygrass (groupe I). BLACK et al(5)(1974) ont confirmé ces résultats grâce à une étude de 10 familles. Comme indices de la réponse immune, ces auteurs ont utilisé des tests cutanés, des tests de transformation lymphoblastique induits par l'allergène et des déterminations d'IgG sérique.

Par ailleurs, BESSOT et al(3)(1974) dans un rapport préliminaire portant sur 13 familles, six familles polliniques et sept familles de malades asthmatiques allergiques à la poussière et au dermatophagoïdes pteronyssinus, ont montré dans quatre familles polliniques sur les six familles examinées, une relation, d'une part, entre les tests cutanés à un pool de graminées, le taux élevé des IgE, les signes cliniques du rhume des foins et d'autre part, avec

un haplotype HL A familial alors que les résultats obtenus dans les familles asthmatiques à la poussière ou à un acarien ont été discordants. MERCIER, CHARPIN et al(42)(1974), étudiant 14 familles comportant 63 sujets, et utilisant non seulement les paramètres précédemment cités, mais également en effectuant la détermination des réagines spécifiques aux graminées, par la méthode de radio-allergo-adsorption (R.A.S.T.), n'ont pas observé de relation nette entre HL-A et un système de contrôle génétique de la réponse réaginique déterminant l'allergie aux graminées.

L'ensemble de ces travaux ne permet donc pas, à l'heure actuelle, de démontrer de liaison évidente entre le système HL A et un gène Ir contrôlant la réponse immune spécifique à l'antigène E.

2°) - IMMUNOGLOBULINES E

Les immunoglobulines E ou IgE forment une classe d'anticorps bien définis sur le plan physicochimique. Elles sont impliquées dans les réactions d'hypersensibilité immédiate de type réaginiques et dans les parasitoses. Cependant, leur rôle physiologique n'est pas encore parfaitement démontré.

A) HISTORIQUE

En 1906, VON PIRQUET (57) donne la première définition de l'allergie : ce terme désigne une réactivité altérée d'un organisme exposé à une substance étrangère.

La responsabilité d'anticorps circulants dans le déterminisme des accidents allergiques a été démontrée, en 1921, par des expériences de transfert. PRAUSNITZ et KUSTNER (44) ont apporté la preuve qu'une très faible quantité de sérum d'allergique, transmet passivement à la peau du sujet normal la capacité de répondre 24 heures plus tard par une réaction érythémato-oedémateuse à l'injection de l'allergène spécifique.

En 1925, COCA et GROVE (9) ont utilisé le terme "d'atopie" pour désigner cette forme d'allergie à composante héréditaire, survenant après une première exposition à divers allergènes. Ils ont introduit également le terme "réagines" pour dénommer le ou les facteur(s) sérique(s) impliqués dans la réaction de PRAUSNITZ et KUSTNER, et responsable(s) de l'allergie de type immédiat.

En 1966-67, ISHIZAKA K. et ISHIZAKA T. (23.24) d'une part, JOHANSSON et BENNICH (27) d'autre part, ont identifié la structure de ces réagines. ISHIZAKA et coll. montrent qu'il s'agit d'une nouvelle classe d'immunoglobulines appelée IgE. JOHANSSON et coll. ont confirmé ce fait en isolant chez un sujet une protéine myélomateuse (IgND) présentant la structure des immunoglobulines et existant à des taux sériques très faibles chez tous les sujets mais à des taux beaucoup plus élevés chez les malades atopiques.

L'étude immunologique comparative entre les IgE d'ISHIZAKA et l'IgND de BENNICH et JOHANSSON a mis en évidence l'identité totale de ces protéines.L'organisation mondiale de la Santé a adopté le terme d'immunoglobuline E et protéine myélomateuse E pour les désigner.

Depuis les travaux de JOHANSSON, deux autres cas de myélome à IgE ont été isolés et ont permis une caractérisation physico-chimique encore plus précise.

Enfin, ISHIZAKA et coll. en 1970 et 71, ont confirmé que cette protéine est réellement le support de l'activité réaginique par des techniques d'adsorption et par fractionnement du sérum de sujets sensibles au pollen d'ambrosie (ambrosia eliator)

B) STRUCTURE DES IgE

La structure des IgE est identique à celle des immunoglobulines A, D, G, M,

- comportant deux chaines lourdes de type epsilon et deux chaines légères de type lambda ou Kappa.

- son poids moléculaire est de 190.000 environ, sa constante de sédimentation de 8S.

L'action de la papaïne scinde la molécule en plusieurs fragments dont deux, les fragments Fc et Fab correspondent à ceux des gammaglobulines.

C) PROPRIETES

C'est au niveau du fragment Fc des chaines lourdes que se situe l'antigénicité particulière au type epsilon (ε).

C'est également par le fragment Fc que les immunoglobulines E se fixent sur les parois des cellules cibles.

Ces immunoglobulines sont thermolabiles, ne fixent pas le complément, ne passent pas la barrière placentaire, sont sensibles aux réductions, migrent à l'électrophorèse dans la zone des gammaglobulines 1 ($\gamma 1$) . Elles sont secrétées localement au niveau des amygdales, des muqueuses,gastro-intertinale, bronchique et nasale.

Elles ont été retrouvées dans les urines, le colostrum et la salive ISHIZAKA K., BENNICH H. et coll.

Dans l'organisme, leur demi-vie sérique est de 2,3 jours, suggérant une synthèse continue des IgE sériques chez les sujets atopiques. Mais les IgE fixées au niveau de la peau ont une demi-vie beaucoup plus longue correspondant à la synthèse locale.

Le taux sérique normal est d'environ 250 ng/ml, ce qui étant donné le taux beaucoup plus important des autres immunoglobulines, laisse penser qu'il s'agit surtout d'une immunoglobuline cellulaire.

Leur fixation se fait au niveau des mastocytes cellulaires et des basophiles circulants. La présence d'allergènes ou d'antisérum spécifique entraine la libération de médiateurs chimiques. En effet, la combinaison de l'allergène aux sites anticorps d'au moins deux molécules d'IgE, en provoquant probablement une modification allostérique du Fc de l'IgE entraine, par l'intermédiaire d'une chaine de réactions enzymatiques, la libération de substances vasoactives de l'anaphylaxie histamine, sérotonine S.R.S.A. (slow reacting substance of anaphilaxis) et l'E.C.F.A. (le facteur chimiotactique eosinophilique de l'anaphylaxie) (fig. 5) STANWORTH (53).

Le mode d'action des IgE pourrait être le suivant :

- Une phase de sensibilisation qui permet à l'antigène d'être capté par un macrophage donnant l'information lymphocytaire entrainant la formation de plasmocytes. Ceux-ci secrétent les IgE spécifiques, puis survient la phase de la réaction allergique proprement dite où les IgE fixés sur les mastocytes captent l'antigène permettant la libération des médiateurs et les réactions pathologiques.

Les méthodes de dosage employées ont été celles de radioimmunoadsorption (R.I.S.T.) de WIDE et PORATH, (58) pour les Ig sériques totales et de radioallergoadsorption (R.A.S.T.) pour les IgE spécifiques.

La technique du R.I.S.T. repose sur le couplage à un polymère insoluble, type SEPHADEX, d'un anticorps anti IgE, puis à la compétition au niveau des sites récepteurs de l'immunoadsor-

bant, d'une quantité connue d'IgE marquée et de la quantité inconnue d'IgE sérique étudiée.

Cette capacité de compétition est comparée avec celle d'IgE étalons de concentrations définies, permettant d'établir une courbe d'étalonnage.

Après centrifugation et séparation des IgE libres et combinées, la radioactivité liée aux particules de SEPHADEX est alors mesurée. La radioactivité retenue sur l'immunoadsorbant varie d'une façon inversement proportionnelle à la quantité d'IgE non marquée présente. fig. (6).

Par cette méthode, on estime à 250 ng/ml le taux sérique moyen normal, soit environ 125 UI/ml (si l'on considère qu'une UI = 2 ng).

On estime la limite supérieure de normalité pour les individus non allergiques à 600 ng/ml, soit environ 300 UI/ml.

D'après JOHANSSON 1972 , les taux sériques moyens observés chez les sujets atopiques sont très élevés et correspondent aux taux normaux multipliés par 3 à 10, voire parfois davantage.

Le dosage des IgE spécifiques effectué selon la technique de radioallergoadsorption (R.A.S.T. de WIDE, BENNICH, JOHANSSON 1967(59) consiste à mettre en présence l'allergène couplé à un polymère insoluble, type SEPHADEX, avec le sérum à étudier contenant les anticorps IgE spécifiques, puis à révéler le complexe ainsi formé par un anticorps anti-IgE spécifique marqué par l'iode 125. Le complexe radioactif est mesuré par un compteur gamma. Plus le taux de radioactivité est élevé, plus la quantité d'IgE spécifiques du sérum à doser est élevée. Les taux de comptage sont comparés aux taux de comptage obtenus avec les sérums de référence (fig 7) Les résultats des dosages sont exprimés en classe de 0 à 4.

- classe 0 = réponse négative
- classe 1 = réponse très faible, considérée comme négative
- classe 2 = réponse positive nette
- classe 3 = forte réponse positive
- classe 4 = réponse très hautement positive.

Les résultats des tests de provocation par les pollens et en particulier, les tests cutanés montrent d'après JOHANSSON et BENNICH (27) une corrélation de 75% environ avec les résultats obtenus par la technique duR.A.S.T.

Il existe d'autres méthodes de dosage des immunoglobulines.

Nous avons particulièrement insisté sur les méthodes de dosages des immunoglobulines par les techniques du R.I.S.T. et du R.A.S.T. car elles ont été utilisées dans notre étude.

3°) - L'ATOPIE

A) DEFINITION

Le terme d'atopie (qui signifie étymologiquement singularité, étrangeté) a été proposé dès 1923 par COCA et COOKE , (et repris par COCA et GROVE en 1925 (9)) pour désigner cette forme d'allergie à composante héréditaire dont les manifestations sont soumises à des conditions de terrain particulières. Ainsi, face à certains agents normalement inoffensifs de l'environnement, appelés allergènes, certains individus réagissent de façon pathologique.

L'atopie répond immunologiquement à l'allergie de type I de la classification de GELL et COOMBS, dite allergie immédiate réaginique.

Les modes d'expression du terrain atopique sont bien connus mais les causes profondes de cette réactivité particulière restent mal expliquées.

B) CLINIQUE

Les manifestations allergiques de l'atopie s'observent chez certains individus prédisposés et sont marquées par une nette tendance hérédo-familiale.

Ces manifestations consistent en des atteintes de la sphère O.R.L. et (ou) des voies respiratoires inférieures (allergie respiratoire) et de la peau (allergie cutanée).

L'allergie respiratoire de la sphère O.R.L. s'exprime sous la forme du coryza spasmodique périodique (dans lequel se situent les pollinoses) ou apériodique et sous la forme d'oedème du larynx et de laryngites.

L'allergie des voies respiratoires inférieures correspond aux trachéites spasmodiques et surtout à l'asthme.

Enfin, l'allergie cutanée se visualise sous la forme d'eczéma, d'urticaire et d'oedème de QUINCKE.

C) LES POLLINOSES

I - Clinique

Elles correspondent à l'allergie respiratoire de la sphère O.R.L. et se manifestent par le coryza spasmodique périodique. Elles surviennent rarement avant l'âge de 8, 10 ans.

Cliniquement, leurs symptômes sont explosifs et intermittents, se traduisant par :

- des éternuements en salve
- une rhinorrhée aqueuse
- un prurit nasal
- une obstruction nasale

S'y associent souvent :

- un picotement conjonctival
- un larmoiement
- et parfois un oedème palpébral.

Ces symptômes surviennent chaque année, à la même saison, et s'intensifient sur le lieu de présence des allergènes.

Ces signes associés à la positivité des tests cutanés permettent d'établir des critères sélectifs du diagnostic des pollinoses dont celles aux graminées (fig. 8) nous intéressent plus particulièrement dans notre étude.

II - Biologie

Comme dans les autres manifestations atopiques, on note :

- une hyperéosinophilie sanguine (à plus de 500/mm3) et des sécrétions nasales, lacrymales, bronchiques.

- une diminution du pouvoir histamino-pexique du sérum.

- et surtout, un taux sérique de base des immunoglobulines E souvent élevé, supérieur au taux normal moyen de 250 ng/ml.

III - Tests cutanés

Enfin, la réactivité immunologique du sujet pollinique peut être explorée par les tests cutanés.

1- Le principe.

Il consiste à mettre en évidence au niveau de la peau du sujet sensibilisé à un allergène, la présence d'anticorps correspondant à cet allergène (généralement anticorps cytotrope de type IgE).

Cependant, ces tests peuvent être positifs chez environ 8% de sujets non allergiques, surtout si les tests sont utilisés à forte concentration.

Par contre, ils peuvent être négatifs chez les sujets âgés ayant des antécédents allergiques et chez les jeunes enfants ayant des signes cliniques d'allergie.

2- La réponse.

Elle est de type précoce et immédiat.

La réaction apparait dans un délai variant de quelques minutes à une demi-heure au plus (en moyenne entre 15 à 20 minutes).

Elle se traduit par une lésion erythémato-papuleuse et prurigineuse, avec ou sans formation de pseudopodes.

Les techniques employées sont l'épicutanéo-réaction, la cuti-réaction ou l'intradermo-réaction.

3- Interprétation.

Pour les épicutanéo-réactions et les cuti-réactions, les réponses sont notées en croix de + à ++++ en fonction du diamètre de la papule : de 5 mm à 20 mm.

Les dérivés cortisoniques et les antihistaminiques administrés avant les tests peuvent en déprimer les réponses.

Celles-ci peuvent être atténuées et peu interprétables chez le sujet très jeune et chez le sujet âgé.

Si les tests sont positifs et concordent avec la clinique, l'allergène utilisé semble être impliqué dans l'allergie.

Si les tests sont positifs et la clinique négative, il faut reprendre l'enquête, un test positif ne signifiant rien en soi.

Si les tests sont négatifs avec une histoire clinique très évocatrice, il s'agit souvent d'un enfant jeune ou d'un sujet âgé.

Ces tests sont, associés à une enquête clinique rigoureuse, un bon moyen de dépistage des allergènes responsables des manifestations cliniques.

IV - Pollinoses aux graminées

Les allergènes responsables des pollinoses sont des pneumallergènes d'origine végétale. Le nombre d'espèces impliquées est très important, mais en France, la grande saison pollinique est celle des graminées qui se déroule dans la région parisienne du 15 mai au 15 Juillet.

Les conditions atmosphériques jouent un rôle important dans le déclenchement de la rhinite allergique en modifiant les réactions tissulaires et en augmentant la densité de l'atmosphère et de ce fait, la densité des allergènes pénétrant par les narines c'est-à-dire, surtout les pneumallergènes.

La tendance hérédo-familiale de la pollinose est indéniable mais l'exposition aux allergènes est indispensable pour que se révèle la maladie.

La clinique a été exposée dans le chapitre précédent, de même que le diagnostic allergologique par les tests cutanés. Les allergènes utilisés sont des extraits bruts, correspondant à un mélange des graminées fourragères pour les tests cutanés de dépistage.

4°)- ETUDES FAMILIALES

Depuis ces dernières années, de nombreuses associations entre le système HL A et divers syndromes cliniques ont pu être démontrées. Deux groupes de maladies ont été ainsi définis : un premier groupe où la maladie est associée avec un antigène HL A donné, un deuxième groupe où la maladie ségrège dans les familles avec des haplotypes HL A différents. Le rhume des foins pourrait faire partie du second groupe.

Cependant, la recherche d'une liaison éventuelle entre le système HL A et l'atopie a donné jusqu'à présent des résultats contradictoires. (LEVINE et al(31)1972, KRAIN et TERASAKI 1973,(29) BLUMENTHAL et al(6)1974, BESSOT et al(3)1974, MERCIER et al(42)1974).

Nous avons repris ce problème et avons recherché la corrélation du système HL A avec, d'une part le taux global des IgE et d'autre part, la sensibilité au dactyle étudiée par le test de radioallergo-adsorption (R.A.S.T.) et le test cutané au dactyle.

A) MATERIEL

Nous avons étudié 11 familles comptant 13 couples, avec 62 individus dont 31 malades. Dans 2 familles, l'étude portait sur 3 générations comportant 22 individus, dont 10 malades. Il existait au moins 2 individus malades par famille.

Les 2 individus atteints avaient des liens parentaux unilatéraux (il s'agissait du père ou de la mère, des grands-parents ou collatéraux correspondants, et des enfants).

Les critères cliniques retenus pour le diagnostic de pollinose étaient la survenue périodique des mêmes signes cliniques :

- les éternuements en salve
- la rhinorrhée aqueuse
- le prurit nasal
- l'obstruction nasale
- la positivité des tests cutanés (au mélange de graminées et au dactyle.

Les tests ont été effectués par cuti-réaction ou par intradermo-réaction avec des extraits liquides glycérinés à 50% du mélange de 13 graminées fourragères d'une part, et de l'extrait de dactyle d'autre part.(Institut Mérieux, Fresnes).

Les résultats ont été considérés comme positifs lorsque la papule était de plus de 5 mm de diamètre.

Le dactyle a été préférentiellement retenu car il participe de façon quasiment constante à l'allergie et il était nécessaire de contrôler de façon simple, c'est-à-dire par des tests cutanés, la réactivité des sujets allergiques et non-allergiques à cet allergène.(Le dactyle est l'une des 13 graminées du mélange précédemment cité).

Deux individus ont été inclus dans les sujets allergiques, malgré des tests cutanés négatifs : l'un avait des antécédents cliniques de pollinose très évidents, l'autre présentait un coryza spasmodique à la poussière mais avait dans sa descendance une fille atteinte de pollinose.

Tous les renseignements cliniques et les résultats des tests cutanés ont été colligés sur des questionnaires détaillés familiaux et individuels.

B) GROUPES TISSULAIRES ET TECHNIQUE DE GROUPAGE (18)

CONGELATION DES LYMPHOCYTES ET CONSERVATION EN AZOTE LIQUIDE (22)

Bien que ce temps ne soit pas indispensable au groupage proprement dit, la congélation des lymphocytes présente plusieurs avantages :

- elle permet la vérification d'un groupe douteux sur une nouvelle batterie d'antisérums, sans nécessiter un nouveau prélèvement de sang.
- elle permet éventuellement de compléter un groupage lorsqu'une nouvelle spécificité est reconnue.
- enfin, elle élimine les hématies dont l'excès peut gêner la lecture du test.

1) Préparation des lymphocytes

- 10 ml de sang recueilli sur héparine sèche[x], est dilué au 1/2 par mélange avec du tampon PBS[xx].

Les 20 ml de sang dilué sont déposés à la surface de 10 ml du mélange Ficoll-angiocontrix [xxx], dans un tube en plastique transparent de 40 ml avec douceur et sans à coup.

Hématies et polynucléaires sont éliminés par centrifugation pendant 20 mn à 1000 g à la température de + 18° C.

La couche floue lymphoplaquettaire, à l'interface entre le plasma jaune surnageant et le mélange Ficoll-Angiocontrix incolore sous-jacent, est aspirée à la pipette Pasteur jusqu'à ce que la limite entre les 2 couches soit linéaire.

La suspension lymphoplaquettaire est centrifugée en tube conique 8 minutes à 225 g à +12° C., permettant de recueillir un culot de lymphocytes (débarassé de plaquettes) qui est repris dans 1,2 ml de sérum autologue.

x Liquémine Roche : 10 UI par ml de sang.

xx Soluté salin tamponné PBS : PO_4H_2K (0,20g), $PO_4HNa_2(12\ H_2O)$ (1,44 g), KCl (0,20 g), NaCl (8,00g), H_2O distillée (1.000 ml). pH : 7,2.

xxx Ficol Pharmacia Uppsala (Suède) = 21,6 g pour 240 ml eau distillée.
Angiocontrix "48" Lab. A. Guerbet = 5 ampoules de 20 ml pour 162 ml d'eau distillée. Mélange Ficoll-Angiocontrix : Ficoll (240 ml) + Angiocontrix (104,8 ml) densité : 1076.

2) Mise en paillettes

Quatre paillettes de même couleur et marquées d'un même numéro ont été préparées.

Pour protéger les lymphocytes pendant la congélation, on ajoute à la suspension lymphocytaire un volume égal de Diméthyl Sulfoxyde (DMSO à 20% en PBS) conservé à + 4°, très progressivement, goutte par goutte, en agitant continuellement le tube.

La suspension est alors aspirée dans la paillette en adaptant l'extrémité préobturée de la paillette à la canule "peigne" reliée à une trompe à vide.

Après avoir évacué une faible quantité du contenu des paillettes par de petites secousses (pour tenir compte de la dilution), on obture l'extrémité libre des paillettes en les plongeant une fois essuyées dans de la poudre polymérisante colorée, puis dans de l'eau qui déclanche la polymérisation.

3) Congélation

Les paillettes alignées sur un plateau à dents de scie sont suspendues dans la cuve du congélateur (RCB 60), de telle sorte que le bord supérieur du plateau se trouve à 20 ± 1 cm du niveau de l'azote liquide, sans toucher les parois. Ce premier palier est observé 20 minutes, cuve ouverte.

Le deuxième palier a lieu pendant 5 minutes à 2 cm de la surface de l'azote liquide, ou les pieds du plateau reposant sur les godets stockés.

Puis des paillettes sont immergées, extrémité colorée vers le haut, dans un godet dont la couleur et le numéro permettent un repérage rapide.

DECONGELATION DES LYMPHOCYTES

1) Décongélation

La paillette choisie, au sortir du congélateur, est plongée aussitôt dans de l'eau à 40° C. où elle est laissée une demi-minute en remuant. La paillette une fois essuyée est vidée dans un tube conique en sectionnant une extrémité puis l'autre.

2) Elimination du DMSO

On ajoute goutte par goutte 2 ml de Plasmagel dilué au 1/2 en sérum physiologique, en agitant continuellement le tube. Le surnageant contenant le DMSO est éliminé par centrifugation à 225 g à + 4° pendant 5 minutes et décantation soigneuse. Le culot est resuspendu dans 0,10 ml de Hanks.

3) Numération et contrôle de vitalité

Une numération permet un ajustage à 2.000 lymphocytes par mm³.

On vérifie qu'au temps zéro le pourcentage de cellules tuées prenant le bleu n'excède pas 20%, ce qui est régulièrement le cas. Pour cette macrotechnique le bleu trypan est préparé par un mélange extemporané de 4 volumes de bleu à 1,4 p 1.000 et d'un volume de solution de NaCl à 4,5%.

DETERMINATION DES GROUPES TISSULAIRES PAR MICROLYMPHOCYTOTOXICITE (21)

1) Préparation d'une batterie d'antisérums

60 antisérums convenablement choisis pour tester 33 spécificités sont répartis dans les microplaques[x], préalablement recou-

vertes par 6 ml d'huile minérale[xx] (pour empêcher la dessication). Les répartitions ultérieures sont faites à l'aide de micro-manipulateur et microseringue calibrés à 1 µl[xxx]. Le volume de sérum injecté dans chacune des 60 alvéoles de la plaque varie de 1 µl dilué ou non à 3 µl selon les sérums. Les plaques une fois préparées sont conservées à -20° C.

x Plaque de Terasaki : Flacon plastic. Los Angelès (microtest-culture plate 3034).

xx Huile minérale : Merck ou Fisher Scientific Co (Saybolt Viscosity 335/350).

xxx Micromanipulateur PB. 600-1 et microseringue (50 µl) 705 : Hamilton Co-Whittier - California USA.

2) La réaction de lymphocytotoxicité

consiste à mettre en présence l'immunsérum, une suspension de lymphocytes et du complément. L'anticorps lymphocytotoxique se fixe sur l'antigène correspondant et en présence de complément provoque une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire qui laisse pénétrer un colorant comme le bleu.

- 1 µl de la suspension lymphocytaire (ajustée à 2.000 par µl en solution de Hanks) est réparti dans chaque alvéole de la plaque contenant un antisérum, une fois la plaque rechauffée à température ambiante. La plaque est laissée en incubation 30 minutes à 37° C.
- 5 µl de complément (sérum de lapin non absorbé, d'un titre suffisant non toxique) sont introduits dans chaque alvéole avant une nouvelle incubation d'une heure à 37° C.

3) Lecture de la réaction

- Le surnageant de chaque alvéole est entièrement décanté avec une pipette Pasteur capillaire très fine, inclinée à 45°, l'extrémité touchant le fond de l'alvéole. L'aspiration très lente doit aller jusqu'aux premiers µl d'huile surnageante.

- On ajoute dans chaque alvéole 1 µl de bleu trypan préparé par un mélange extemporané de 3 volumes de bleu à 3 p. 1.000 et d'un volume de Hanks hypertonique (solution de Hanks à laquelle est ajoutée 2,55 g de NaCl pour 100 ml).

- La lecture est faite au microscope inversé (oculaire 10, objectif 25) ou direct (oculaire 10, objectif 15).

. Les cellules vivantes ne prennent pas le bleu trypan, elles restent de taille normale et réfringentes, elles ne possèdent pas l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé.

. Les cellules tuées ont pris la coloration bleue, elles sont gonflées et ternes, elles possèdent l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé.

L'attention doit porter particulièrement sur les cellules situées à la périphérie de l'alvéole. La lecture doit être faite dans l'heure qui suit la fin de l'incubation.

La réaction est négative lorsque le pourcentage des cellules colorées est 15%. Elle est douteuse pour des pourcentages compris entre 16 et 20. Elle est positive pour des valeurs 20%, avec une graduation :

\+ : 21 - 30%
++ : 31 - 50%
+++ : 51 - 80%
++++ : 81 - 100%

Les résultats sont consignés sur le plan de batterie correspondant à la répartition des 60 sérums permettant après discussion des résultats, d'identifier les deux antigènes du premier locus (A) et les deux antigènes du second locus (B).

(Certains antigènes dont la détermination est difficile, peuvent être identifiés par la technique de fixation du complément sur les plaquettes sanguines. Cette technique a été utilisée une fois dans notre étude).

C) DOSAGE DES IgE

Les déterminations du taux des IgE totales et des IgE spécifiques au dactyle ont été effectuées selon les techniques de radio-immuno-adsorption (WIDE et PORATH (R.I.S.T.)[58] et de radio allergo-adsorption (WIDE, BENNICH, JOHANSSON (R.A.S.T.)[59]. Ces techniques ont été exposées dans le chapitre 2°), § D.

D) RESULTATS

Les 13 couples ont été classés en 2 groupes.

- Le groupe I comporte les familles avec au moins trois malades sur 2 ou 3 générations. Ceci permet de rechercher s'il existe ou non au moins un haplotype HL-A commun aux 3 malades Fig. (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

- Le groupe II comporte les familles avec au moins 2 malades répartis sur deux générations et présentant un ou plusieurs germains normaux. L'analyse de ce groupe permet de savoir si les individus allergiques sont HL-A identiques ou semi-identiques et s'il existe des germains normaux possédant le ou les haplotypes communs aux deux malades. Fig. (15, 16, 17, 18).

Pour chacun de ces couples on a recherché la relation (Tableau I)

1- entre un haplotype HL-A et
   - la pollinose
   - le taux des IgE totales
   - le taux des IgE spécifiques au dactyle.

2- entre le taux des IgE totales et la maladie

3- entre les résultats des tests cutanés spécifiques au dactyle et les dosages d'IgE spécifiques à ce même dactyle.

1) On note que la relation avec le Système HL-A n'est observée dans le groupe I que dans trois familles. Dans les familles VAA et G IB (Fig. 12, 13) la relation porte sur la maladie et la présence d'IgE spécifiques anti-dactyle.

Dans la famille VAA (fig. 12), le rhume des foins et la présence d'IgE spécifiques anti-dactyle, suivent l'haplotype 2,5.

Par contre, le taux des IgE totales et la maladie ne sont pas liés.

Mais il y a concordance entre la positivité des tests cutanés au dactyle et le dosage d'IgE spécifiques au dactyle (Tableau I).

De même, dans la famille GIB (fig. 13), rhume des foins et présence d'IgE spécifiques suivent l'haplotype 1, W10 (B40) (haplotype qui diffère d'une famille à l'autre).

Le taux des IgE totales et la maladie ne sont pas liés, par contre, on note une concordance entre la positivité des tests cutanés au dactyle et le dosage d'IgE spécifiques correspondant (Tableau I).

Enfin, dans la famille BUR (fig. 14) rhume des foins et taux sérique élevé des IgE suivent l'haplotype 1, 12 (et pour III-2 le recombinant Da25/12).

Ici aussi, la concordance est observée entre la positivité des tests cutanés au dactyle et le dosage d'IgE spécifiques correspondant (Tableau I).

Dans le groupe II, il y a dans trois familles sur quatre au moins un germain normal qui porte l'haplotype commun aux deux malades de la famille.

Dans la famille CLA - SCH (fig. 15) [III-3-4, IV-8, 9, 10] le sujet IV-10, germain normal, porte l'haplotype W29, W21, commun aux deux autres allergiques de la famille : sujets III3, et IV 8.

Dans la famille AZE (fig. 16), le sujet II_1 porte l'haplotype Fe55, W27 (transmis par la mère) commun aux sujets allergiques I-2 et II-4.

Dans la famille LOR (Fig. 18), les sujets II_2 et II_3 portent l'haplotype 3, 7, commun aux malades I_1 et II_1.

Dans ce groupe II, seule la famille ROZ (fig. 17) ne présente pas de germain normal portant l'haplotype commun aux deux malades de la famille : le sujet II_2 (germain normal) est HLA différent. Tous les individus allergiques de chacune des familles sont semi-identiques.

2) Il semble y avoir une relation entre le taux moyen des IgE totales et la pollinose (539 UI/ml contre 110 UI/ml chez les sujets sains des mêmes familles). Cependant, on remarquera que le taux moyen des IgE totales des malades se trouve en dessous de la limite supérieure de normalité (700 UI/ml), bien que les enfants atteints soient âgés de plus de 10 ans. Ceci peut être dû à la désensibilisation en cours chez certains sujets. (2)

3) Une relation nette est trouvée entre les résultats des R.A.S.T. et des tests cutanés (fig. 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17) ($p < 10^{-6}$, corrigé par le nombre d'individus testés).

5°) DISCUSSION

La découverte récente d'associations entre certains antigènes HL A et diverses maladies a permis d'envisager l'éventualité d'une prédisposition génétique au développement ultérieur de certains syndromes. Or, parmi les manifestations allergiques respiratoires où l'on observe la transmission des troubles dans des générations successives, les pollinoses semblent représenter une population d'atopiques relativement homogène. Dans ce groupe, l'interaction de plusieurs facteurs héréditaires latents peut être révélée par le contact avec l'allergène. Il parait, en effet, certain que chez ces sujets qui présentent une tendance familiale, probablement génétiquement contrôlée, d'hyper-réponse aux allergènes, l'environnement a une influence prépondérante puisqu'il conditionne l'apparition des signes cliniques.

De plus, les analogies évidentes entre les systèmes majeurs d'histocompatibilité de l'homme et de la souris, ainsi que la découverte récente d'associations de certaines maladies avec les antigènes HL A du second locus (B) suggèrent l'existence de liens étroits entre les gènes HL A et d'hypothétiques gènes Ir; éventuellement situés au voisinage du locus MLC (D) chez l'homme et contrôlant la réponse immune spécifique.

En effet, les gènes Ir chez la souris étant proches du locus MLC, l'éventualité de tels gènes entraînant la susceptibilité à certaines maladies a été postulée chez l'homme. Pour que cette susceptibilité paraisse dominante, il faudrait admettre, selon DAUSSET et al. (16) qu'un individu, possédant certains gènes Ir, serait capable de s'immuniser contre ses propres constituants ou bien qu'il pourrait produire des anticorps facilitants qui, au lieu de protéger l'organisme, le rendrait plus vulnérable.

A l'heure actuelle, il apparait vraisemblable grâce à l'emploi d'allergènes purifiés, qu'il existe deux niveaux de contrôle génétique :

1 - <u>un contrôle spécifique</u> de la réponse immune à un allergène donné par un gène qui pourrait être lié au système majeur d'histocompatibilité.

2 - un contrôle aspécifique par un gène qui gouverne la biosynthèse des IgE, leur secrétion, leur disparition de la circulation, en fait la régulation de la réponse IgE.

Le premier type de contrôle génétique a été suggéré par les travaux de MARSH et al. par l'investigation de sujets allergiques par des associations possibles entre $HL\text{-}A7^{(B7)}$, $HL\text{-}A7^{(B7)}$ CREG et la réponse IgE et IgG à l'allergène Ra5, et entre $HL\text{-}A8^{(B8)}$ CREG et le groupe I du ray-grass.

Cependant, aucune association et aucune liaison entre le système HL A n'a été démontrée de façon satisfaisante, n par les études de LEVINE et al., ni par les travaux de BLUMENTHAL et al. En particulier, MARSH et al. ont montré que l'analyse des familles étudiées par LEVINE et al. pourrait être l'objet de certaines critiques. En effet, dans la famille rapportée avec le maximum de détails par les auteurs, dans la première génération, le groupage HL A et l'investigation de la sensibilité à l'antigène E est très incomplète : 4 sujets sur 9 ne paraissant pas avoir été étudiés et la transmission à leurs enfants de la sensibilité à l'antigène E reste difficile à élucider. D'autre part, l'emploi d'une fraction impure de l'antigène E afin de déterminer la production d'un anticorps IgG contre cet antigène par radio-immunoessai, a également été critiqué pour MARSH et al.

De même, BLUMENTHAL et al. n'ont pas apporté de preuves convaincantes d'une liaison génétique HL-A et Ir grâce à l'étude d'une famille de 57 personnes : 21 sujets ont l'haplotype HL-A2,HL-A12 (A2, B12); 9 (43%) présentent un test cutané positif à l'antigène E et ces sujets posséderaient, selon les auteurs, le gène Ir-E, gène contrôlant la réponse spécifique à l'antigène E et lié au système HL-A ; les sujets ayant l'haplotype HL-A2; HL-A12 (A2, B12) et une réponse cutanée négative à l'antigène E sont considérés comme des recombinants HL-A - IrE (ayant perdu ce gène IrE). Selon MARSH et al., la détection d'une recombinaison doit être sans ambiguïté, et une investigation plus approfondie devra apporter la preuve définitive de l'existence de ce marqueur hypothétique Ir-E (le taux de recombinaison, dans cette famille, étant estimé à 20%).

Par contre, le deuxième type de contrôle génétique concernant la régulation des IgE parait bien établi. Le gène régulateur R - Ir-E pourrait masquer les effets du gène H-Ir-E lié au système HL A, et être un des éléments capables d'influer la réponse immune.

Cependant, bien d'autres facteurs peuvent jouer un rôle dans l'expression atopique :

Par exemple, les gènes contrôlant la libération de médiateurs chimiques au niveau des mastocytes, les gènes gouvernant la fonction des macrophages (SANTILLI et al(30) 1973) et les gènes contrôlant l'hyper-perméabilité des muqueuses nasales.

Enfin, nos résultats ne montrent aucune association significative entre HL A et la sensibilité au dactyle appréciée par des tests cutanés et par le dosage du taux des IgE spécifiques anti-dactyle (R.A.S.T.). Cependant, cette étude n'a pas été faite au moment de la recrudescence saisonnière des graminées et des tests peuvent donc être faussement négatifs. Par ailleurs, certains sujets sains sont des enfants dont la sensibilité pourrait apparaître avec l'âge.

Donc, il parait très probable que les pollinoses sont des maladies polygéniques où pourraient intervenir synergiquement, des gènes Ir qui contrôleraient l'hypersensibilité immédiate spécifique pour un antigène donné et, des gènes régulateurs de la biosynthèse des IgE. Enfin, en dehors du contrôle génétique très complexe qui régit chez ces sujets atopiques l'apparition des troubles cliniques observés, de nombreux autres facteurs non immunologiques entrent sans doute en jeu. L'environnement naturel parait essentiel puisqu'il détermine la recrudescence des signes cliniques. De même, l'hyper-perméabilité de la muqueuse nasale des atopiques joue un rôle évident comme l'ont montré expérimentalement SALVAGGIO et al(47) (1964), plus récemment BUCKLEY(7) et al. (1975) et KANTON-KARAKITSOS et al(18) (1975).

CONCLUSION

De nombreux auteurs s'accordent pour penser que le mode de transmission de la réponse allergique est sous le contrôle d'un système multigénique où viendrait interférer l'environnement en démasquant les susceptibilités individuelles.

En admettant que les maladies allergiques sont polygéniques, la découverte récente d'associations entre le système HLA et certaines maladies, peut faire supposer que l'un des gènes contrôlant la réponse immune aux allergènes est éventuellement lié à ce système.

Nous avons repris ce problème et avons recherché la corrélation du système HLA avec d'une part, le taux global des IgE et d'autre part, la sensibilité au dactyle étudiée par le test de radio-allergo-adsorption et le test cutané au dactyle.

Notre étude portait sur 11 familles comptant 62 individus dont 31 allergiques aux graminées.

Elle avait pour but de rechercher : la relation

1- entre un haplotype HLA et :

- la pollinose
- le taux des IgE totales (R.I.S.T.)
- le taux des IgE spécifiques au dactyle (R.A.S.T.)

2- entre le taux des IgE totales et la maladie

3- entre les résultats des tests cutanés au dactyle et des dosages d'IgE spécifiques à ce même dactyle

La concordance dans deux familles entre la maladie, la présence d'IgE spécifiques anti-dactyle et un haplotype HLA a été notée. Dans une autre famille, la coexistence de la maladie d'une élévation du taux sérique des IgE totales avec un haplotype HLA a également été observée. Cependant, l'ensemble des résultats ne montre pas de corrélation significative.

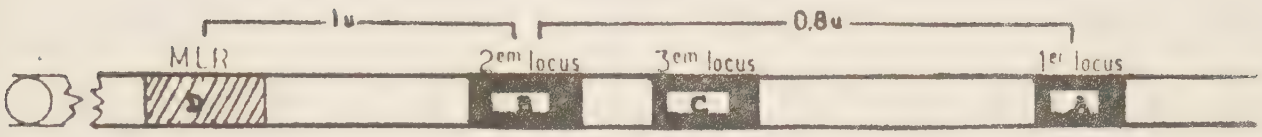
Par contre, une corrélation étroite entre tests cutanés au dactyle et le R.A.S.T. a été observée ($p < 10^{-6}$).

La détection du contrôle génétique de l'atopie est donc d'une extrême complexité et seuls les critères très précis guidant le choix des sujets allergiques et leur investigation à l'aide d'allergènes hautement purifiés (ce qui n'est pas le cas actuellement, pour les extraits de graminées et en particulier de dactyle, utilisés dans notre étude) pourront apporter des éclaircissements sur les multiples facteurs génétiques affectant la réponse immune spécifique.

Enfin, si les résultats de ces études ont essentiellement un intérêt théorique, leur application pratique reste très limitée.

Cependant, dans les familles de polliniques où les deux parents ont un taux élevé d'IgE totales et spécifiques (la présence de taux élevés d'IgE étant un caractère récessif MARSH (40)), le risque de pollinose pourra être apprécié chez les enfants grâce à la corrélation entre les tests cutanés et le R.A.S.T. et une décision immunothérapique spécifique pourra être envisagée en fonction de l'environnement.

LE COMPLEXE HL A



Représentation schématique du segment chromosomique portant le complexe HL A. Il se compose, en 1975, d'au moins 4 loci : les 3 loci HL A qui gouvernent à la surface de presque toutes les cellules du corps des molécules détectables sérologiquement distinctes les unes des autres et d'un locus qui gouverne la transformation des lymphocytes en culture allogénique[D], mais dont les produits ne sont, pour l'heure, décelables que par des réactions lymphocytaires. Il existe 0,8 unité de recombinaison entre A et B. C est très proche de B et situé entre A et B. D est à une distance de 1 unité de recombinaison du côté de B. La place du centromère est encore incertaine.

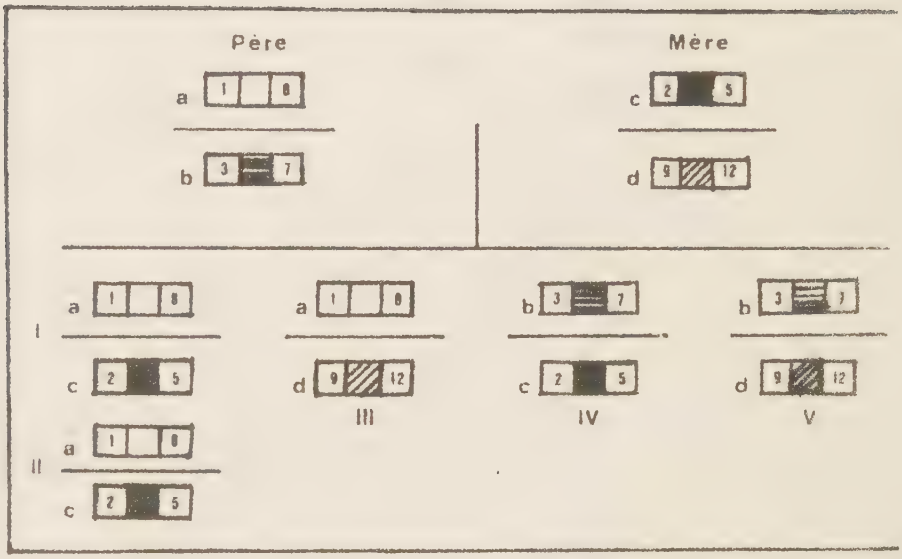
Figure n° 1

NOUVELLE TERMINOLOGIE OFFICIELLE (1975)

HL A

	A		B		C		D		
IT ES	A1		B5		CW1	T1	DW1	101	W5a
	A2		B7		CW2	T2	DW2	102	7a
	A3		B8		CW3	T3	DW3	103	8a
	A9 { AW23 / AW24		B12		CW4	T4	DW4	104	12a
			B13		CW5	T5	DW5	105	16a
	A10 { AW25 / AW26		B14	W14			DW6	106	15a
	A11		B18	W18			DW7	107	
	A28	W28	B27	W27			DW8	108	Colin
	A29	W29	BW15						
	AW30		BW17						
	AW31		BW21						
AW19 {	AW32		BW22						
	AW33	W19.6	BW35	WO5					
	AW34	Malay 2	BW37	TY					
	AW36	MO*	BW16 { BW38	Da31 (W16.1)					
	AW43	BK	BW16 { BW39	W16.2					
			BW40	W10					
			BW41	Da34					
			BW42	MWA					

Figure n° 2



Génétique du système HL A.
Les haplotypes (a, b, c, d) ségrègent selon les lois de la transmission Mendélienne.
La détermination des génotypes permet de caractériser 3 types de relation génétique :
- HL-A identiques (germains I et II).
- HL-A semi-identiques ou haplo-identiques (parents/enfants, germains I ou II et III, I ou II et IV, III et V, IV et V).
- HL-A différents (germains I ou II et V).

Figure n° 3

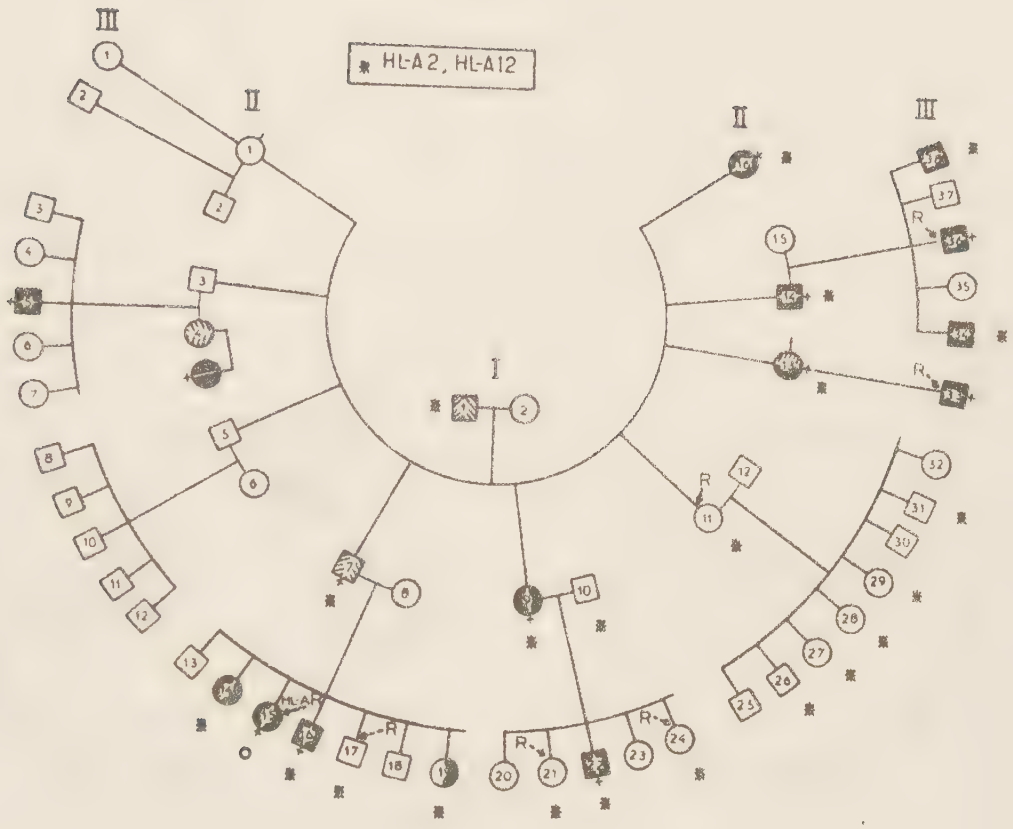


Figure n° 4

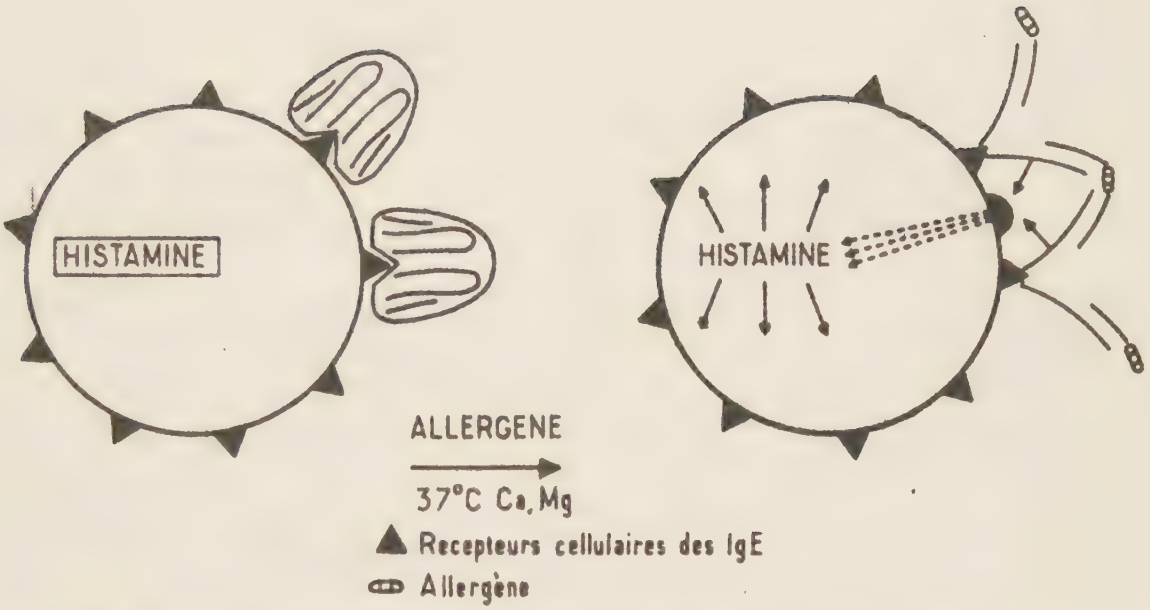
Sujets présentant une réaction cutanée à l'antigène E

Sujets transmettant la réactivité cutanée à l'antigène E

HL-A-R ⟶ Recombinant HL-A

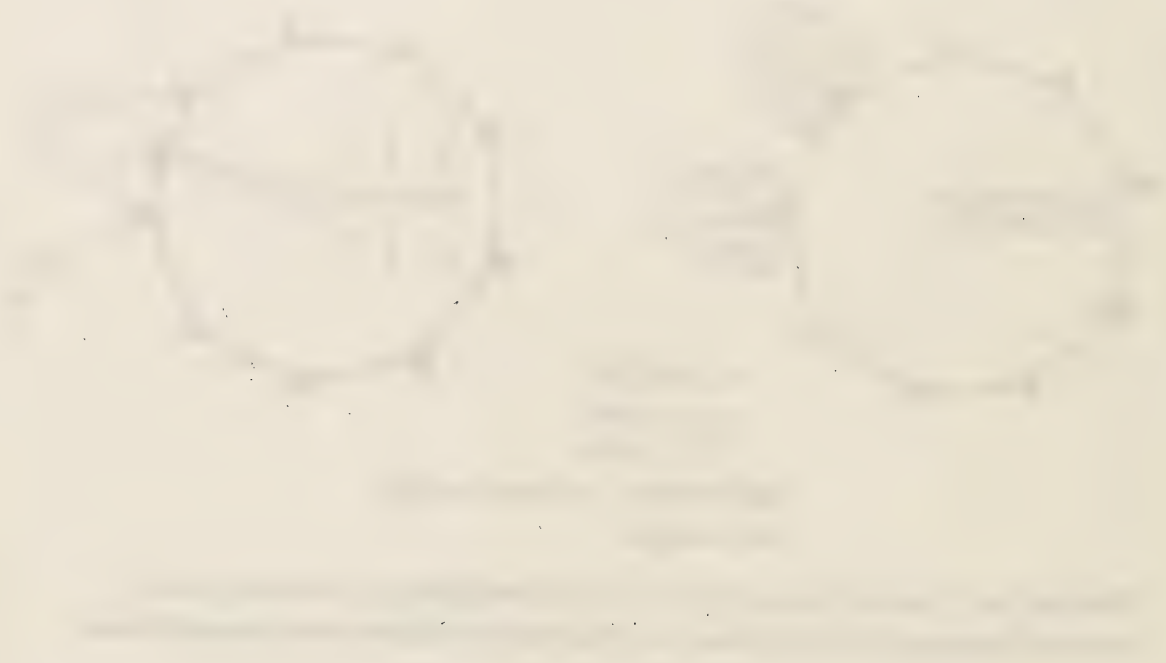
R ⟶ Recombinant HL-A - IrE

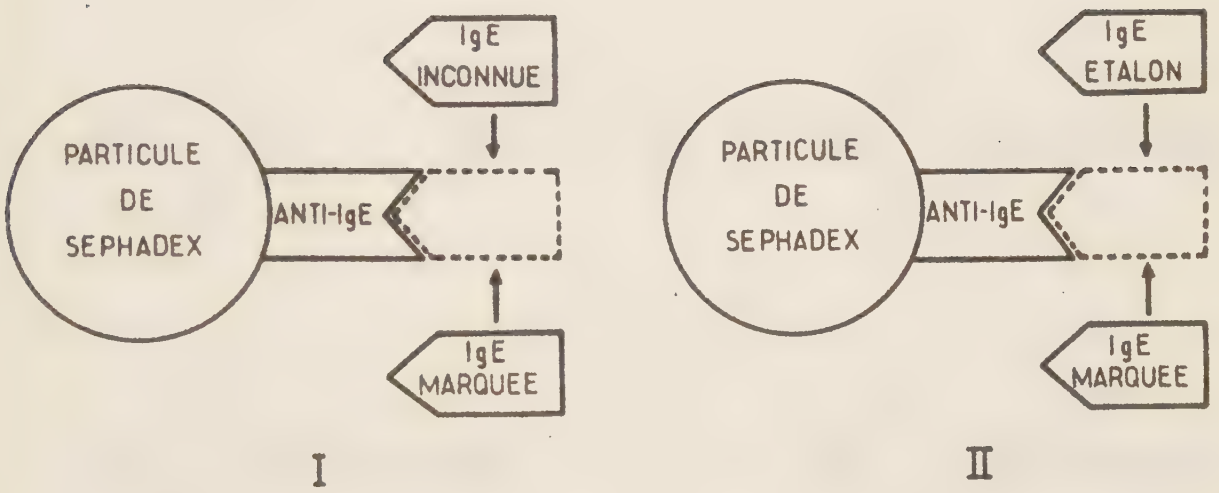
R ⟶ Recombinant possible HL-A - IrE



Mode de fixation des IgE sur l'allergène, au niveau des membranes cellulaires et libération d'amines vasoactives.

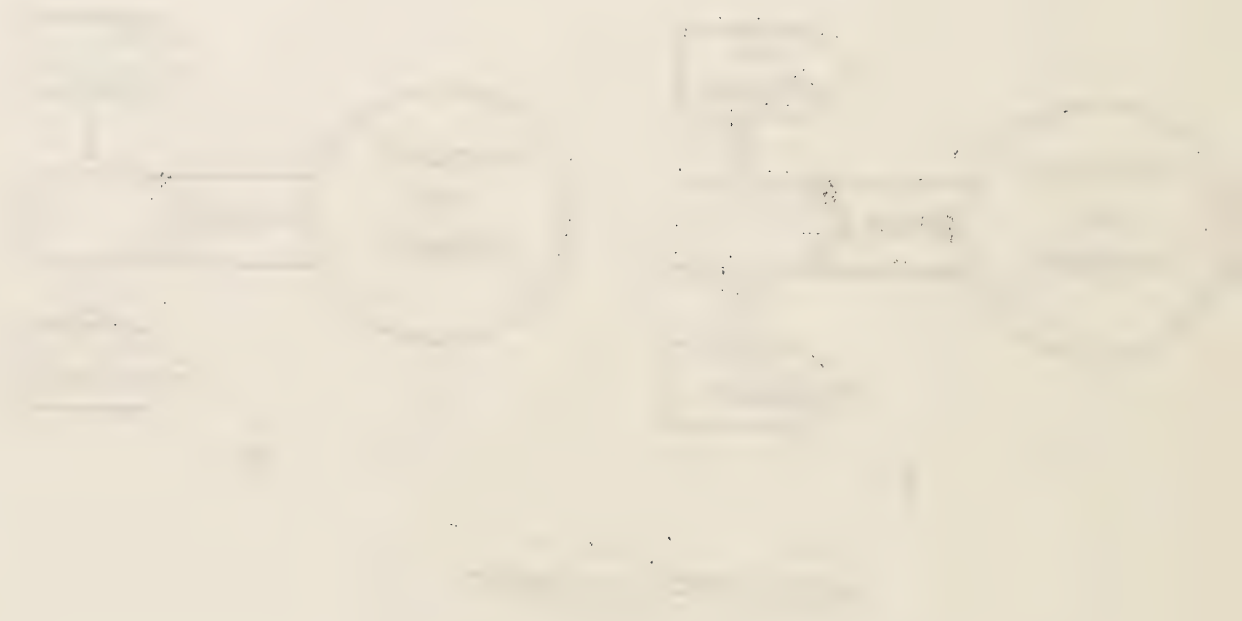
Figure n° 5

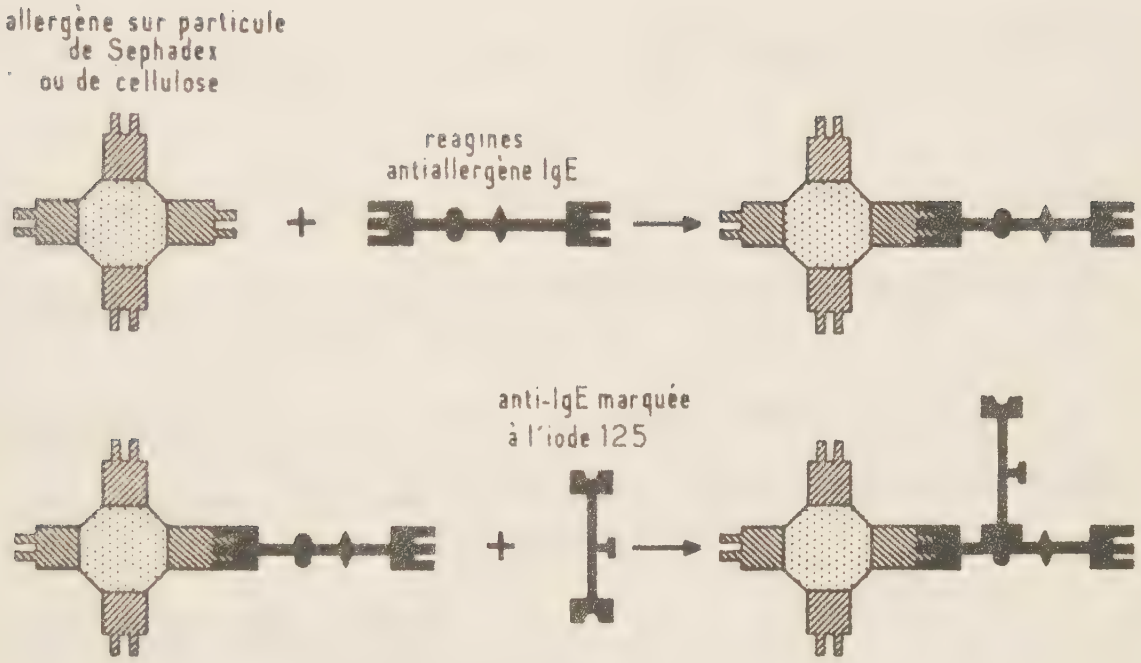




PRINCIPE DU RIST

Figure n° 6





LE PRINCIPE DE RAST

Figure n° 7

CRITERES SELECTIFS DU DIAGNOSTIC DES POLLINOSES AUX GRAMINEES

1. Unité de temps : Survenue des signes de Mai à Juillet-Août chaque année

2. Unité de lieu : Recrudescence des signes sur le lieu de présence des allergènes (campagne +++)

3. Unité d'action : Ce sont toujours les mêmes signes

4. Triade classique : Eternuements en salve, rhinorrhée a queuse, prurit et obstruction nasaux

5. Positivité des tests cutanés.
   - épicutanéoréaction
   - intradermoréaction

Figure n° 8

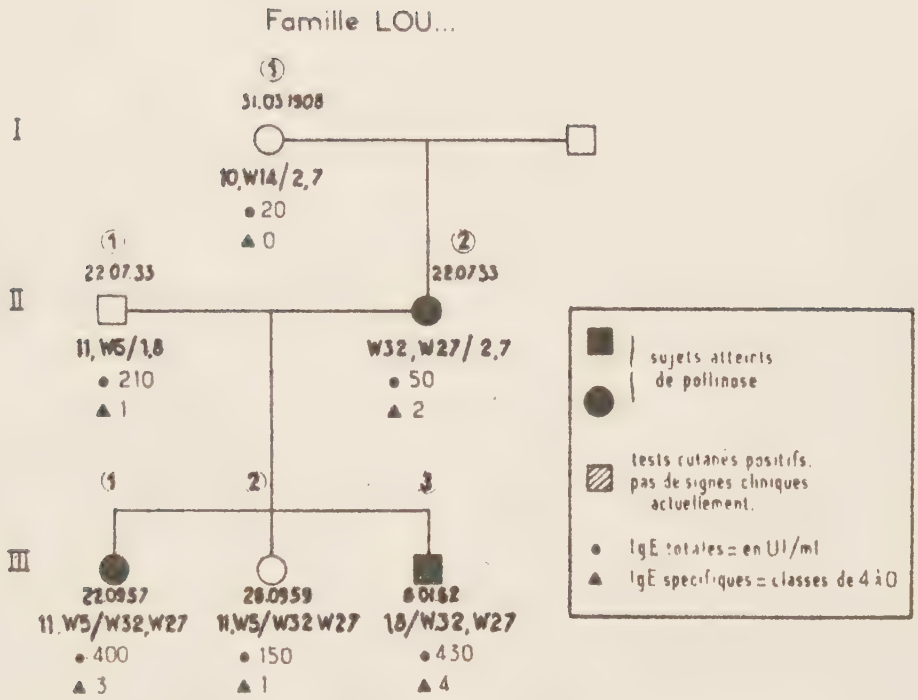


Figure n° 9

- Pour chacune des familles, est indiquée la date de naissance de chaque individu, en jour, mois, année (cette légende est valable pour les figures suivantes)., (sauf pour la Fig. 15)

- Les haplotypes HLA sont notés selon l'ancienne nomenclature (1974)

Famille FRA...

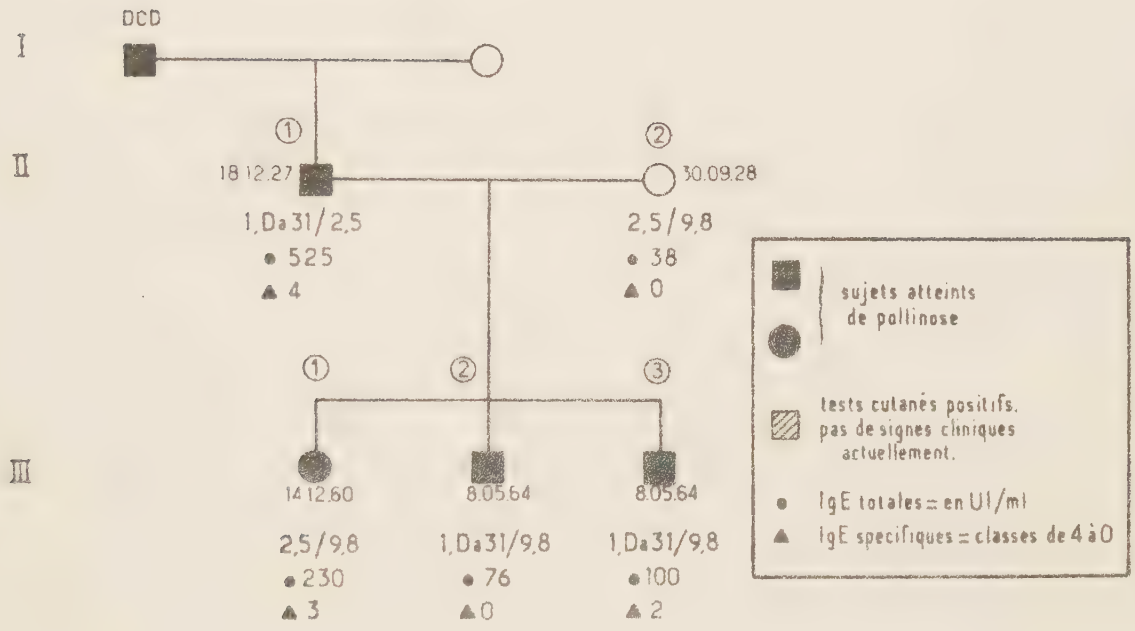


Figure n° 10

Famille ASS...

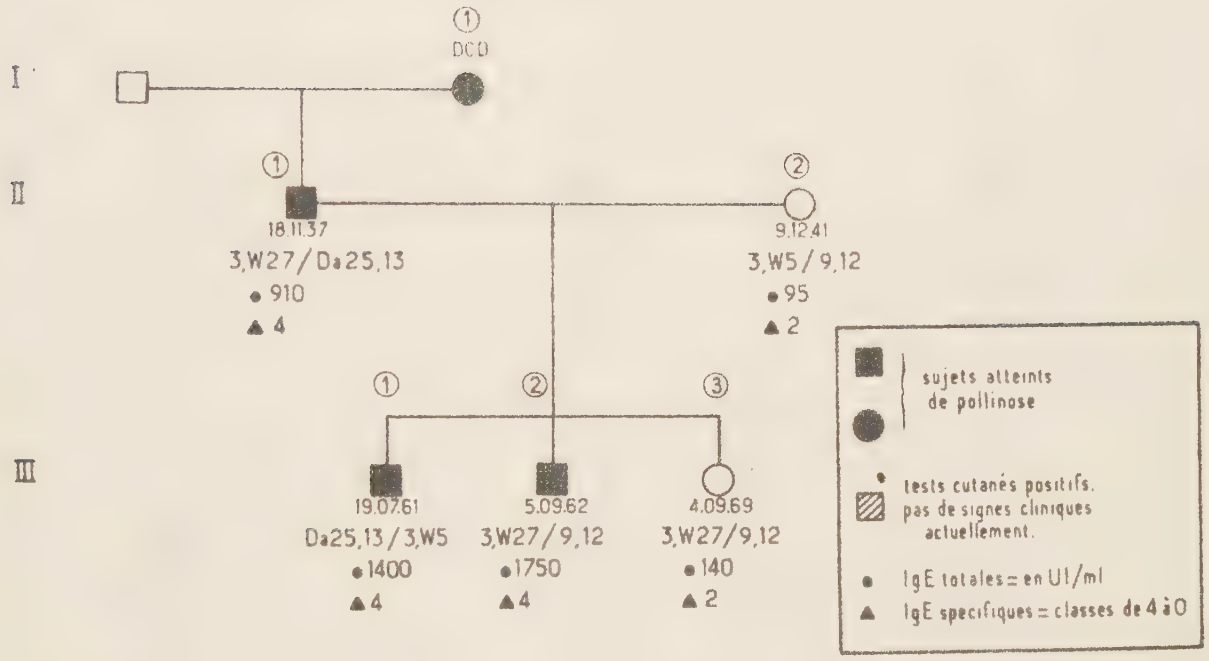


Figure n° 11

Famille VAA...

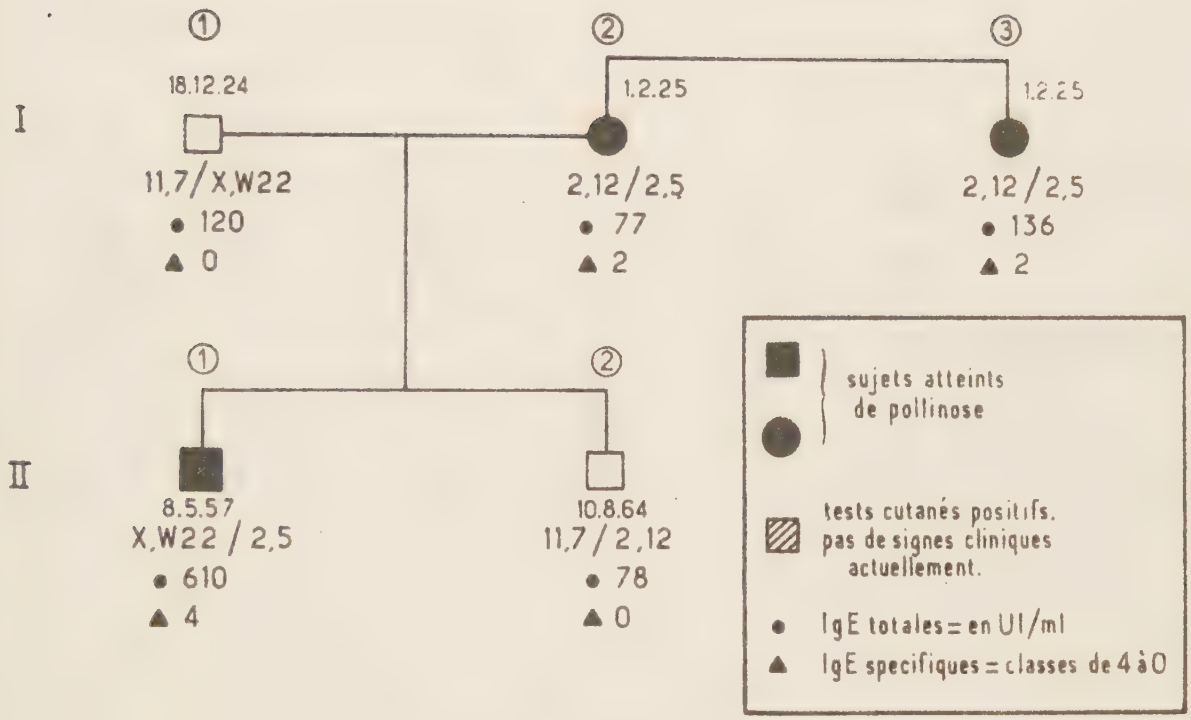


Figure n° 12

Famille GIB...

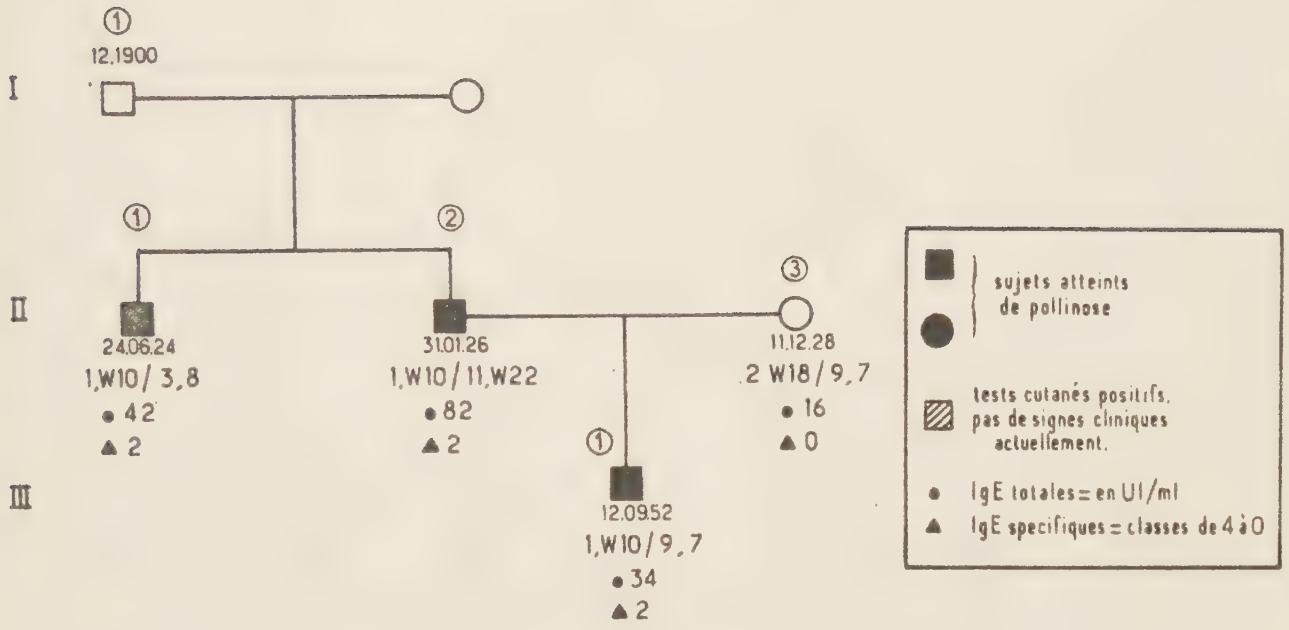


Figure n° 13

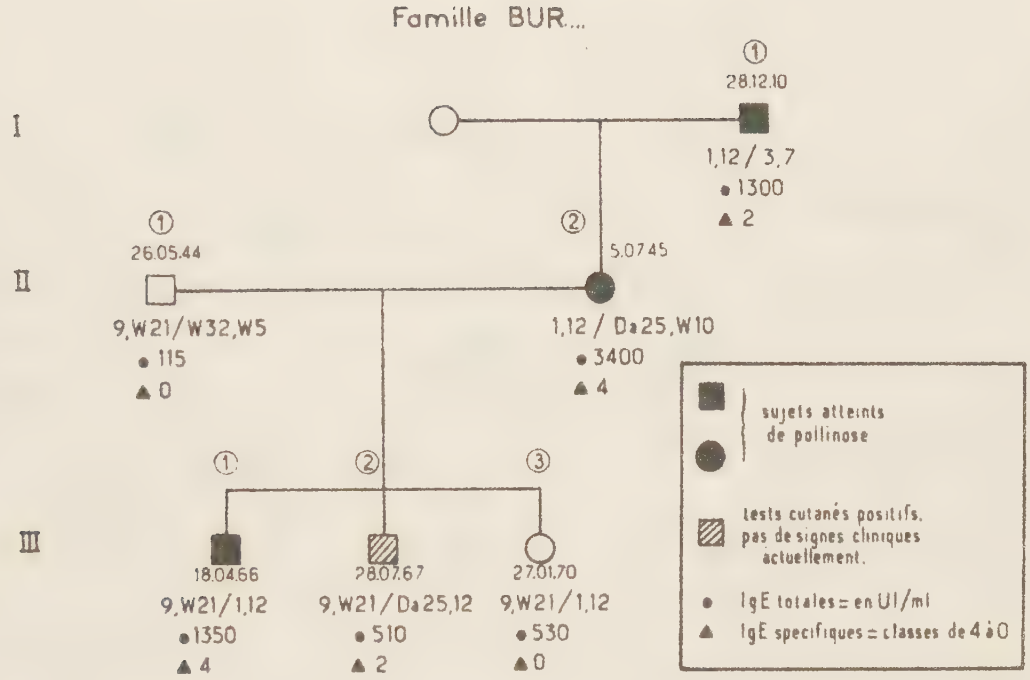
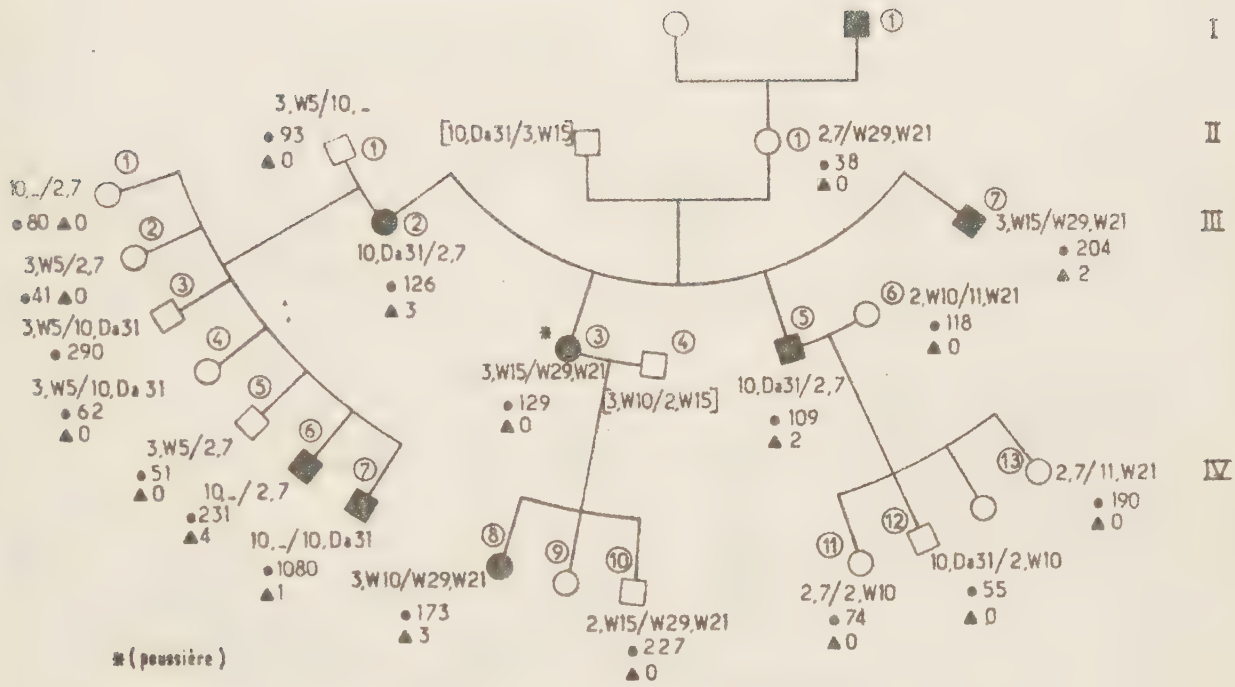

Famille BUR...
I
II
III
① 28.12.10
1,12 / 3,7
• 1300
▲ 2
① 26.05.44
9,W21/W32,W5
• 115
▲ 0
② 5.07.45
1,12 / Da25,W10
• 3400
▲ 4
① 18.04.66
9,W21/1,12
• 1350
▲ 4
② 28.07.67
9,W21/Da25,12
• 510
▲ 2
③ 27.01.70
9,W21/1,12
• 530
▲ 0
sujets atteints de pollinose
tests cutanés positifs, pas de signes cliniques actuellement.
• IgE totales = en UI/ml
▲ IgE specifiques = classes de 4 à 0

Figure n° 14



Famille CLA...

Figure n° 15

Les dates de naissance n'ont pas été portées sur la figure pour ne pas la surcharger.

Famille AZE...

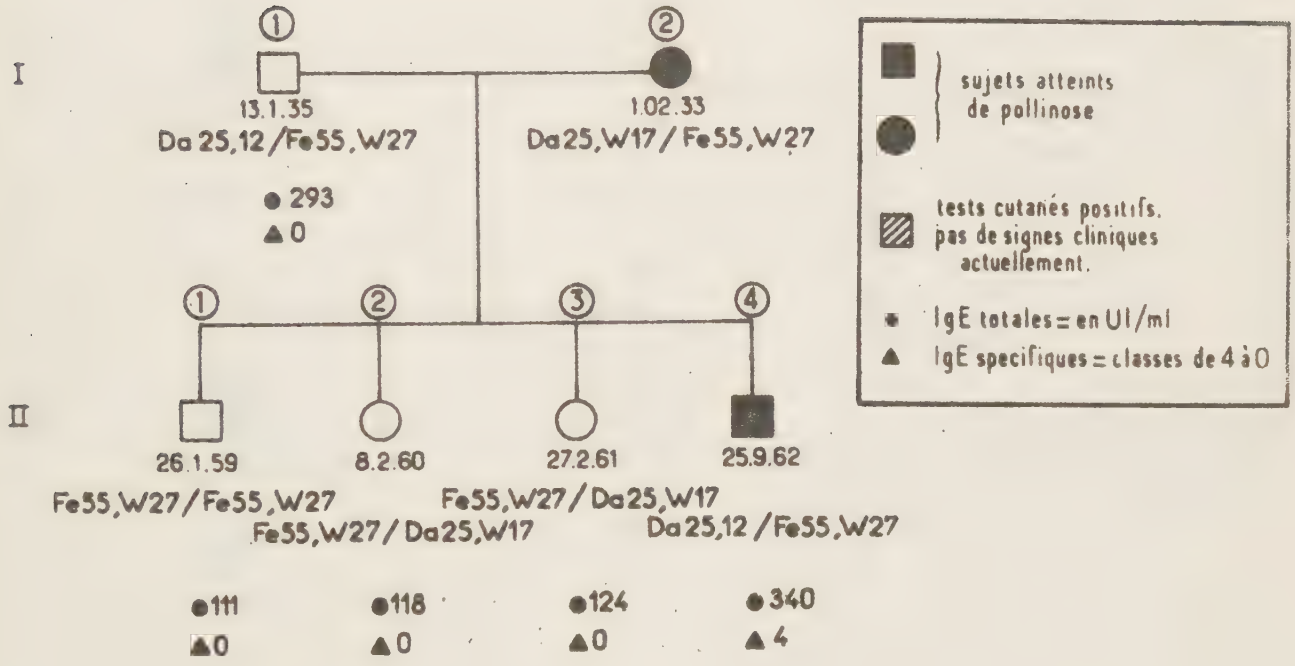


Figure n° 16

Famille ROZ...

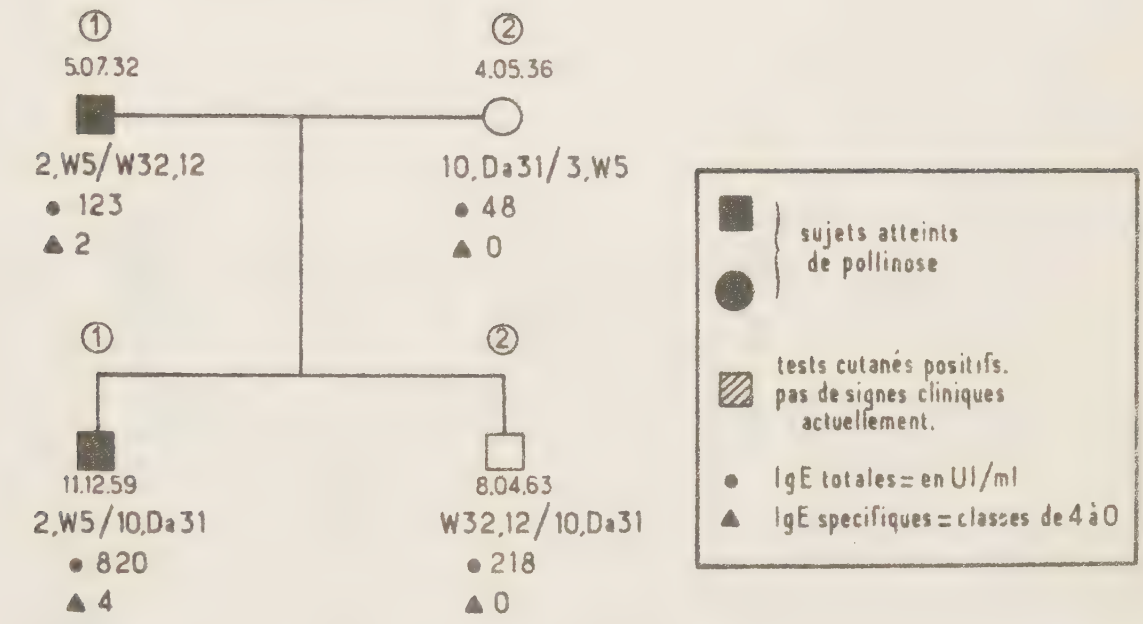


Figure n° 17

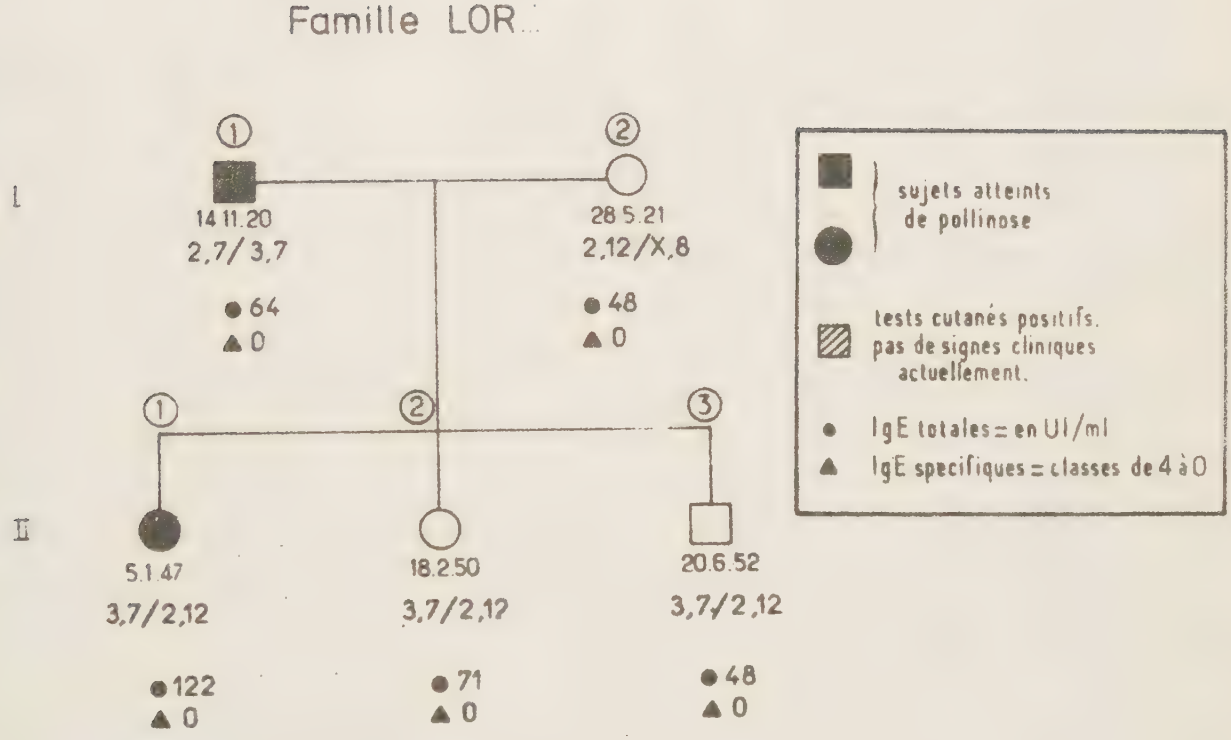

Famille LOR...
I
II
1
2
14.11.20
2,7/3,7
● 64
▲ 0
28.5.21
2,12/X,8
● 48
▲ 0
1
2
3
5.1.47
3,7/2,12
● 122
▲ 0
18.2.50
3,7/2,12
● 71
▲ 0
20.6.52
3,7/2,12
● 48
▲ 0
sujets atteints de pollinose
tests cutanés positifs. pas de signes cliniques actuellement.
● IgE totales = en UI/ml
▲ IgE specifiques = classes de 4 à 0

Figure n° 18

TABLEAU I Cf. Légende p. 59

Familles	Sujets malades D et ND	Tests cutanés (graminées dactyle) +	Tests cutanés (graminées dactyle) -	IgE Totales en UI/ml	IgE Spécifiques à la dactyle en classes +	IgE Spécifiques à la dactyle en classes -
LOU...						
Michel : ab = 11,W5 / 1,8			-	138		1
Monique : cd = W32,W27 / 2,7	ND	+		92	2	
Anne : ac	ND pollen D poussière (74)	+		290	3	
Véronique : ac •			-	150		1
Christophe : bc	D (73)	+		390	4	
FRA...						
Jean : ab = 1,Da31 / 2,5	ND		-	525	4	
Dolène : cd = 2,5 / 9,8			-	38		0
Thierry : ad	D (72)	+		140	2	
Patrick : ad	D (72)	+		76		0
Lysel : bd	D (75)	+		200	3	
ASS...						
Claude : ab = 3,W27 / Da25,13	D (68)	+		910	4	
Michelle : cd = 3,W5 / 9,12			-	95	2	
Aline : ad			-	140	2	
Laurent : ad	D (67)	+		1750	4	
Philippe : bc	D (67)	+		1400	4	
VAA...						
Serge : ab = 11,7 / X,W22			-	120		0
Madeleine : cd = 2, 12 / 2, 5	ND*	+		77	2*	
Jeanne : cd = soeur de Madeleine	ND*	+		136	2*	
François : bd	D (?)*	+		610	4*	
Etienne : ac			-	78		0
GIB...						
J. René : ab = 1,W10 /11,W22	D* (?)	+		46	2*	
Hélène : cd = 2,W18 / 9, 7			-	26		0
Bruno : ad	ND*	+		54	2*	
Régis : a / 3, 8 (frère de J. René)	D (71)*	+		34	2*	

Familles	Sujets malades D et ND	Tests cutanés (graminées dactyle)		IgE		
		+	-	Totales en UI/ml	Spécifiques à la dactyle en classes +	-
BUR - ESP...						
Jean : ab = 1,12 / 3,7	ND	+		1300*	2	
Manuela : cd = non fait		NF	NF	NF	NF	
Colette : ac=1,12/Da25,W10	D(?)	+		3400*	4	
J.Claude : ef = 9,W21/W32,W5			-	115		0
Olivier : ae	D(74)	+		1350*	4	
Stéphane : ea/c a/c=Da25/12	ND	+		510*	2	
Séverine : ae*			-	530*		0
CLA...						
Père (déduit) : ab= 10(W26),Da31/3, W15		NF	NF	NF	NF	
Marguerite : cd= 2,7/W29,W21			-	38		0
Jacqueline : ac	ND	+		126	3	
M. Berthe : bd	ND poussière		-	129		0
J.Claude : ac	ND	+		109	2	
Régis : bd	ND	+		204	2	
CLA-COU...						
Jacqueline : ac =10(W26),Da31/2,7	ND	+		126	3	
Henri : ef=3,W5/10(W26),X			-	93		0
Sabine : ae			-	62		0
Bertrand : ae		NF	NF	290	NF	
Florence : ce			-	41		0
Didier : ce			-	51		0
Bruno : af	ND	+		1080		1
Thierry : cf	D(?)	+		231	4	
Ghislaine : cf			-	80		0

Familles	Sujets malades D et ND	Tests cutanés (graminées dactyle) +	Tests cutanés (graminées dactyle) -	IgE Totales en UI/ml	IgE Spécifiques à la dactyle en classes +	IgE Spécifiques à la dactyle en classes -
CLA-SCH...						
M. Berthe : bd = 3, W15/W29,W21	ND poussière		-	129		0
Philippe : gh = 3, W10/2,W15 (déduit)		NF	NF	NF	NF	
Brigitte : gd	ND	+		173	3	
Patrick : hd•			-	227		0
AZE...						
Hilaire : ab = Da25,12/ Fe55,W27			-	293		0
Constance : cd = Da25,W17/ Fe55,W27	D(75)	+		522	3	
Alain : bd•			-	111		0
Sylvia : bc			-	118		0
Brigitte : bc			-	124		0
Thierry : ad	D(75)	+		340	4	
ROZ...						
Robert : ab = 2,W5 / W32,12	D(73)	+		123	2	
Myriam : cd = 10,Da31/3,W5			-	48		0
H.Michel : ac	D(73)	+		820	4	
Serge : bc			-	218		0
LOR...						
Maurice : ab = 2,7 / 3,7	ND	+		64		0
Henriette : cd = 2,12 / X, 8			-	48		0
Monique : bc	ND	+		122		0
Catherine : bc•			-	71		0
Philippe : bc•			-	48		0

nde :

I = au moins 3 personnes atteintes sur 2 ou 3 générations

II = au moins 2 personnes atteintes sur 2 générations avec un ou des germains normaux

c,d.... = haplotypes HL A

D = sujets désensibilisés (avec entre parenthèses la date du début de la désensibilisation, en année).

ND = sujets non désensibilisés

NF = non fait

✱ = suit un haplotype HL-A

• = germain sain possédant l'haplotype commun aux malades.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMOS D.B., Brit. J. Exp. Pathol., 34, 464-470. 1953.

2 - ANFOSSO-CAPRA F., BOUTIN C., AUTRAN P. et CHARPIN J.; Med. Hyg., 32, 1950-1952, 1974.

3 - BESSOT J.C., MAYER S., TONGIO M.P., PAULI G., Lyon Medit. Med. 10, 1363, 1974.

4 - BIAS W.B., Acad. Press New-York, 53, 1973.

5 - BLACK P.P., MARSH D.G., M.S. SEGAL and E.B. WEISS Ed., Little, Brown and Co, Boston, Mass. In press 1974.

6 - BLUMENTHAL M.N., AMOS D.B., NOREEN H., MENDELL N.R., YUNIS E.J.; Science, 184-1301, 1974.

7 - BUCKLE F.G., COHEN A.B., J. Aller. Clin. Immun., 55, 4, 213-221, 1975.

8 - CHARPIN J., AUBERT J. et CHARPIN H., Exp. Scient. Franç. edit. 1962.

9 - COCA A.F., GROVE E.F., J. Immun. 10, 445, 1925.

10 - DAUSSET J., COLOMBANI J., FEINGOLD N. and RAPAPORT F.T., Nouv. Rev. Franç. Hémat., 5, 17-22, 1965.

11 - DAUSSET J., RAPAPORT F.T., IVANYI P. and COLOMBANI J., Hist. Test. 65, 1965.

12 - DAUSSET J. and RAPAPORT F.T., Ann. N.Y. Acad. Sci. 129, 408, 1966.

13 - DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L. and FEINGOLD N., Nouv. Rev. Franç. Hémat. 8, 861, 1968.

14 - DAUSSET J., Hist. Test. 1973.

15 - DAUSSET J., Nouv. Pres. Med. 73, 2023-2028, 1973.

16 - DAUSSET J., Acad. Sc. Paris, 278, 1983-1986, 1974.

17 - DAUSSET J., HORS J., Transpl. Rev. 22, 44,74, 1975.

18 - FELDMANN J.L., Thèse Paris 1974.

19 - GOODFRIEND L., LAPKOFF C.B.et MARSH D.G., J. of Allerg. Clin. Immun. 51-81, 1973

20 - GUERRIER Y. et SULTANA B., Labo. FISONS, 118, 1974.

21 - HORS J., Transpl. rénale, Flamm. Med. Edit. Paris, 341, 1971.

22 - HORS J. et coll., Transpl. 15, 4, 17, 1973.

23 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., HORNBROOK K.M., J. Immun. 97, 840, 1966.

24 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., TERRY W.D., J. Immun. 99, 849, 1967.- 99, 1187, 1967.

25 - ISHIZAKA K., Ann. Rev. of Med., Vol. 21, 1970.

26 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., Ann. N.Y. Acad. of Sci. 190, 443, 1971.

27 - JOHANSSON S.G. and BENNICH H., J. Immun. 13, 38, 1967.

28 - JOHANSSON S.G., BENNICH H. and WIDE L., Immun. 14, 265, 1968

29 - LAPKOFF C.B., GOODFRIEND L., Int. Arch. Allergy, 1973.

30 - LESKOVITZ S., SALVAGGIO J.E., SCHWARTZ H.J., Clin. Allergy. 2, 237, 1972.

31 - LEVINE B.B., STEMBER R.H., FOTINO M., Science, 178, 1201, 1972.

32 - LEVINE B.B., Clin. Allergy, 3, 539, 559, 1973.

33 - LILLY F., J. Exp. Med. 127, 465, 1968

34 - LILLY F., Ed. Karger S., Basel/Munchen/ N.Y., 213, 1970.

35 - LILLY F., Proc. of second internat. convocation on immunol. Buffalo 1970. S. Karger Basel/N.Y., 103, 1971.

36 - MARSH D.G., Proc. of the 8th Congress of the Int. Assoc. of allergology Tokio 14-20, 1973 - Ex. Med. Amsterdam.

37 - MARSH D.G., BIAS W.B., GOODFRIEND L., ISHIZAKA K., Fed. Proc. 32, 1000, 1973.

38 - MARSH D.G., BIAS W.B., HSU S.H., GOODFRIEND L., Science 179, 691, 1973

39 - MARSH D.G., BIAS W.B., HSU S.H., GOODFRIEND L., Internat. Symp. on control mech. in reagin mediated Hypersens. , 113, Ed. L. GOODFRIEND, R.P. ORANGE and A.H. SEHON Marcel, DECEKER N.Y., in press.

40 - MARSH D.G., BIAS W.B., ISHIZAKA K., Proc. nat. Acad. Sci. 71, 3588, 1974.

41 - MARSH D.G., BIAS W.B., Science, 188, 375, 377, 1975.

42 - MERCIER P., ANFOSSO-CAPRA F., AUTRAN P., BOUTIN C., AUBERT J., CHARPIN J., Medit. Med. 10, 1371, 1974.

43 - PAYNE R. and ROLFS M.R., J. Clin. Invest. 37, 1756, 1958.

44 - PRAUSNITZ C., KUSTNER H., Zent. Bakt. 86, 160, 1921.

45 - RAPAPORT F.T., DAUSSET J., CONVERSE J.M. and LAWRENCE M.S., Nat. Acad. Sc. WASHINGTON, D.C., Hist. Test. 1229, 99-104, 1965.

46 - RATNER B., SILBERMAN D.E., J. Allergy, 24-371, 1953

47 - SALVAGGIO J.E., CAVANAUGH J.J.A., LOWEL F.C., LEISKOWITZ S., J. Allergy, 35, 62, 1964.

48 - SALVAGGIO J.E., KAYMAN H., LESKOWITZ S., J. Allergy, 38, 31, 1966.

49 - SALVAGGIO J.E., CASTRO-MURILLO E., KUNDUR V., J. Allergy, 44, 344, 1969.

50 - SALVAGGIO J.E., WALDMAN R., ARUEMBOURG P., JOHNSON J., J. Allergy Clin. Immunol 47, 117, 1971.

51 - SEIGNALET J., ROBINET-LEVY M., MICHEL F.B., GUILHOU J.J., LAPINSKI H., Nouv. Pr. Med. 3, 35, 2263, 1974.

52 - SHERMAN W.B., Med. Clin. N. Amer. 49, 1597, 1965.

53 - SCHWARTZ M., Acta allergol. 5, Suppl. II. 1. 1952.

54 - VAN ROOD J.J., LEEUWEN A. VAN, BOSCH L.J., Proc. 8th Congr. Europ. Soc.Haemat. Wien 1961, 199 (Karger, Basel/N.Y. 1962).

55 - VAN ROOD J.J., LEEUWEN A. VAN., SCHIPPERS A.M.H., VOUYS W., FREDERIKS. E., BALNER H. and EERNISSE J.G., Hist. Test., Copenhagen, Munksgard, 37, 1965.

56 - VAN ROOD J.J., LEEUWEN A. VAN, Transpl. Proceed., 3, 1285, 1971

57 - VAUGHAN W.T., BLACK J.H., In Practive of allergy (3 rd edit.), 74, C.V.MOSBY Co, St-Louis. 1954.

57 - VON PIRQUET C., Munch. Med. Wschm., 53, 1457, 1906.

58 - WIDE L., PORATH J., Biochim. Biophys. Acta. 130, 257-260. 1966.

59 - WIDE L., BENNICH. H.K?, and JOHANSSON S.G.O., Lancet 11, 1105, 07. 1967.

2bis - Benacerraf B., & McDevitt H.O., Science175, 273, 1972

19bis - Gorer P.A. & Schütze H., Hygiene 38, 647, 1938

35bis - Medawar P.B., Brit. J. Exp. Path. 27, 15, 1946

53bis - STANWORTH D.R., Nature 233. 310. 1971

27bis - JOHANSSON S.G., BENNICH H.H. et al Prof. in clin. Immun, Vol. 1 Ed. R.S. Schwartz N.Y., Grune & Stratton 157-181, 1972

28bis - KANTOU-KARA KIT SOS K., SALVAGGIO J.E. &MATTHEWS K.P. J. Allergy Clin. Immun. 55, 4, 241-248, 1975

28ter - KRAIN L.S., TERASAKI P., NEWCOMER V.O. & MICKEY M.K. Arch. Dermato. 108, 803-805, 1973

50bis - SANTILLINI J. et al, J. Allergy Clin. Immun. 51, 115, 1973

VU, le Président de Thèse

Monsieur Jean DAUSSET

Professeur

VU, le Doyen

de la Faculté de Médecine

LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

E. FOURNIER

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE

L'UNIVERSITE PARIS VII

M. ALLIOT